Zur Diagnose der Kupfervergiftung unter besonderer Berücksichtigung der Literatur von 1956 bis 1965

---

von

Jutta Eigen

aus Berlin

1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0010

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Zur Diagnose der Kupfervergiftung unter besonderer Berücksichtigung der Literatur von 1956 bis 1965.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
zu
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Jutta Eigen
aus Berlin

Erlangen 1966

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Prof. Dr. K. G. Ober
Referent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 1.10.1966

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	6
II.	Kupfer im menschlichen Körper (mit Ausnahme der Kupfervergiftung)	9
	1. Funktionen des Kupfers im Organismus:	9
	a) Blutbildung	9
	b) Bestandteil von Proteinen	9
	aa) mit bekannter Enzymwirkung	10
	bb) mit noch ungeklärter Funktion	12
	2. Kupfer im Blut	13
	a) Allgemeines über Bindung und Verteilung des Kupfers im Blut	13
	b) Gesamt-Kupfergehalt des Blutes	14
	c) Kupfer im Serum	15
	aa) Normalwerte	15
	bb) Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Tagesrhythmus	16
	d) Kupfer in den Erythrozyten: Normalwerte	17
	e) Erhöhung der Blutkupferkonzentration: Schwangerschaft, Infektionen, Neoplasmen	18
	f) Erniedrigung der Blutkupferkonzentration: M. Wilson, Nephrose	22
	3. Kupfer in Organen und Körperflüssigkeiten	23
	a) Gesamtkupfergehalt des Körpers	23
	b) physiologische Kupferwerte verschiedener Organe und Körperflüssigkeiten	24
	c) Abhängigkeit des Organkupfergehaltes vom Alter	31

d) Kupfergehalt einiger Organe bei Erkrankungen

4. Kupferstoffwechsel

a) Bedarf und Aufnahme

b) Resorption

c) Transport

d) Speicherung

e) Ausscheidung

aa) über die Galle im Stuhl

bb) im Urin: physiologische und pathologische Werte

5. Das Krankheitsbild der Hepatolentikulären Degeneration

III. Schädigungen durch Kupfer und seine Verbindungen

1. Mechanische Schädigungen durch Kupfer

a) Chalcosis

b) Metallablagerungen bei Verletzungen durch elektrischen Strom

c) Dermatitis durch Metall-Brillengestelle

2. Inhalationsvergiftung

a) Metallfieber

b) Vergiftung durch Einatmung von Bronzepulver

3. Chronische Vergiftung bei Kupferarbeitern

4. Vergiftung durch perorale Aufnahme

a) Allgemeines

aa) giftige Kupferverbindungen

bb) Toxizität und letale Dosis 58

cc) allgemeine Symptomatologie 59

dd) Therapie 61

b) $CuSO_4$-Aufnahme in Mord- oder Selbstmordabsicht 62

c) versehentliche Verwendung von $CuSO_4$ zur Magenspülung 71

d) Vergiftung durch Limonaden aus Getränkeautomaten 75

e) Vergiftung durch Wasser aus Gasboilern 78

f) Vergiftung durch Insektizide 80

g) Vergiftung durch Kupfersalze unbekannter Herkunft 81

5. Vergiftung durch Injektionen 84

a) Behandlung einer tuberkulösen Fistel (Verödung mit $CuSO_4$) 84

b) Experimentelle Krebserzeugung an Hähnchen 85

6. Intrauterine Vergiftung 86

a) mit $CuSO_4$ 86

b) mit Kupfervitriol 87

7. Kupfergehalt einiger Organe und Körperflüssigkeiten bei verschiedenen Vergiftungsfällen 88

IV. Diskussion und Zusammenfassung 89

V. Literaturverzeichnis 92

I. Einleitung

Seit Jahrtausenden hat sich der Mensch das Kupfermetall di
bar gemacht. Es wurde zu Schmuckgegenständen, Haushaltgerä
und Geldmünzen verarbeitet (G a d a m e r , B e r s i n
T s c h i r c h) . In der Industrie findet es vielfache
wendung: als Strom- und Wärmeleiter, als Korrosionsschutzm
tel, als Legierungsmaterial (B e r g e r , G a d a m e
ferner früher bei der Herstellung von Farben und der Konse
von Nahrungsmitteln (B e r g e r , T s c h i r c h) .
Verschiedene Kupferverbindungen eignen sich wegen ihrer Gi
kung auf niedere Lebewesen zur Schädlingsbekämpfung: Z. B.
Meltau, Kartoffelkrankheit, Apfelrost oder Birnenblattbran
(S c h m i d , T s c h i r c h , C a m p b e l l) .
Die biologische Bedeutung des Kupfers ist seit Anfang des
Jahrhunderts bekannt. Es wurde zunächst in der Pflanze nac
sen (B e r s i n , M i s c h e l) , später auch im tie
Gewebe (D e m o l l , B e r s i n , M i s c h e l) u
1930 in tierischen und pflanzlichen Proteinen und Enzymen
(L e t e r r i e r) .
Im menschlichen Blut wurde das Kupfer 1875 zum ersten Mal
deckt (G u b l e r) .

Zur Bestimmung des Kupfers wurden verschiedene Methoden en
Hier sind besonders Verbindungen zu nennen, mit denen Kupf
Komplexbildung eine Farbreaktion ergibt:

Diäthyl-dithio-carbamat (M i k a c - D e v i c , F e i
C h a l m e r s , B o d e ,
N e w m a n , B l a n k ,
W i c k b o l d)

Dithizon (M i k a c - D e v i c , T i m m , C h a l m
F e i g l , S c h m i d t , M a s s e y ,
B u t l e r , N e w m a n)

Rubeanwasserstoff (F e i g l , T i m m)

8-Hydroxyquinolin (C h a l m e r s , N e w m a n)

Mit diesen Verbindungen wird das Kupfer kolorimetrisch bestimmt. Man kann es jedoch auch spektrographisch oder durch Aktivierungsanalyse nachweisen.

Wie später ausgeführt werden soll, hat das Kupfer lebensnotwendige Funktionen im menschlichen Organismus. Es ist also wichtig, daß genügend Kupfer mit der Nahrung aufgenommen wird. Den höchsten Kupfergehalt (bis zu 40 mg%) haben Leber, Niere, Krebse und Austern (U n d e r w o o d) . Für die Milch werden Werte zwischen 0,01 und 0,04 mg% angegeben (J e k a t) , für Mehl zwischen 0,2 und 0,8 mg% (H u g h e s , J e k a t) , für Gemüse im Durchschnitt 1 mg% (J e k a t) und für alkoholfreie Getränke 0,3 mg/Liter (K ü h n) .

Als Therapeutikum wird das Kupfer vor allem in der Dermatologie angewendet. H ö g l e r behandelte Hand- und Fußmykosen erfolgreich mit 3,5%iger Kupfersulfatlösung. Durch intramuskulöse Injektionen von Hydroxy-cupri-di-orthoxy-quinolin-A-sulfonat besserte sich der Zustand einer Dermatitis bullosa (B o l g e r t) . S c h m i d heilte Epidermophytien mit Cuprizininsalbe. Gonorrhoe, Typhus und Tuberkulose wurden mit bactericid wirkenden Kupferverbindungen behandelt (S c h m i d) .

Durch eine kombinierte Kobalt-Kupfer-Eisenbehandlung ("CCF 37 Sandoz") erzielte N o r d e n s o n Verbesserungen bei chronischen Anämien.

T a k a m i y a zeigte Antitumor-Wirkung durch den Dimethyloxim-Kupfer-Komplex.
B r o w n behandelte 20 Fälle von Herpes simplex Keratitis mit Kupfersulfat Iontophorese und hatte guten Erfolg.

Diese wenigen Beispiele mögen genügen, die therapeutische Bedeutung des Kupfers zu veranschaulichen.

Kupfer und seine Verbindungen können jedoch auch Schädigungen und Vergiftungen verursachen. Diese werden im allgemeinen durch Bestimmung des Kupfergehaltes in Organen und Körperflüssigkeiten nachgewiesen. Kupfer ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Körpers. Seine Menge weist schon im physiologischen Bereich, ganz besonders aber bei bestimmten Erkrankungen beträchtliche Schwankungen auf. Es mußte also geprüft werden, ob bei Vergiftungen mit Kupfer und seinen Verbindungen Kupferwerte auftreten, die sich von den physiologischen und den durch Krankheit oder therapeutische Maßnahmen bedingten Werten abgrenzen lassen. Hierzu ist notwendig, zunächst Funktionen und Vorkommen des Kupfers im gesunden menschlichen Körper und die Veränderungen bei Erkrankungen darzulegen.

II. Kupfer im menschlichen Körper.

1. Funktionen des Kupfers im Organismus

a) Blutbildung

Die Bedeutung des Kupfers für den menschlichen Körper ist in den letzten Jahren durch ausgedehnte experimentelle und klinische Untersuchungen mehr und mehr aufgeklärt worden.
In den Zellen findet sich das Kupfer an den Stellen der oxydativen Umsetzungen konzentriert, also im Bereich der Mitochondrien, und ist auf diese Weise eng mit dem gesamten intrazellulären Stoffwechsel verbunden (Rechenberger, Mischel). Kupfermangel schädigt die Mitochondrien und stört ihr Atmungssystem.
Voisin hat hierfür folgende Erklärung:
Kupfermangel löst eine Störung der Phosphatidsynthese aus. Dadurch entsteht eine gesteigerte Durchlässigkeit der Mitochondrien-Membranen. Die Mitochondrien verlieren bei starkem Kupfermangel ihre Fähigkeit, irgendein Substrat zu oxydieren. So wird das Atmungssystem der Zelle schwer geschädigt.

Eine besonders wichtige Rolle spielt das Kupfer bei der Bildung der Erythrozyten und damit bei der Hämoglobinsynthese. Tierversuche und klinische Beobachtungen zeigten, daß Kupfermangel zu verminderter Reife und geringerer Anzahl der Erythrozyten führt. (Underwood, Hughes). Kupfer ist notwendig zur Resorption und Nutzung von Eisen, es aktiviert die blutbildende Wirkung des Eisens (Hejduk, Underwood, Hughes, Anderson, Bersin) und spielt eine wesentliche Rolle bei der Inkorporierung des Eisens in das Protoporphyrin und damit bei der Bildung des Radikales Häm (Voisin).

b) Bestandteil von Proteinen

Versuche mit radioaktivem Kupfer (Cu 64) zeigen, daß das auf-

genommene Kupfer durch das Blut zu den verschiedensten Organen transportiert wird. Dort wird es an Proteine gebunden (P e s t e l 1958, A d e l s t e i n 1962, W a l s h e 1963 Nach P e s t e l wird das Kupfer an die Tryptophan-Radikale dieser Proteine fixiert, nach W a l s h e an die -SH, -COOH, oder -NH2 Radikale (in der Reihenfolge ihrer Affinität). Man hat eine Reihe spezifischer Proteine im menschlichen Körper nachgewiesen, die ein konstantes Kupfer-Protein-Verhältnis besitzen (W a l s h e 1963).

aa) mit bekannter Enzymwirkung.

Von einigen dieser Proteine ist eine bestimmte Enzymwirkung bekannt. Als Beispiele nennt W a l s h e die Cytochrom-C-Oxydase die Tyrosinase und die Uricase. Einige Autoren sprechen auch dem Coeruloplasmin des menschlichen Blutserums enzymatische Funktione zu (W ö h l e r 1963, U n d e r w o o d 1962, G u b l e r 1956).

Die Cytochrom-C-Oxydase wurde in den Mitochondrien nachgewiesen und wirkt als sauerstoffübertragendes Atmungsferment. Man nimmt an, daß das Kupfer notwendig ist, um die prostetische Gruppe dieses Fermentes aufzubauen (U n d e r w o o d 1962 , G u b l e 1956).

In Tierversuchen konnte man einen Verlust von Cytochrom-C-Oxydase bei Kupfermangel nachweisen (U n d e r w o o d 1962, V o i s i n 1962, W a l s h e 1963). So spielt das Kupfer eine wichtige Rolle in den Oxydations- und Reduktionsvorgängen und im Energiehaushalt der Zellen (L e t e r r i e r 1963).

Die Tyrosinase findet sich in den Pigmentgranula der Melanozyten (A d e l s t e i n 1962) und beschleunigt die Oxydation des L-Tyrosin zu L-dihydrophenyl-alanin (Dopa) und weiter die Oxydati des Dopa zu Melanin. Sie enthält 0,25% Kupfer und hat ein Molekulargewicht von 100.000 (G u b l e r 1956).

Durch ein congenitales Fehlen der Tyrosinase und die daraus folgende Unfähigkeit, Melanin-Pigment zu bilden, erklärt A d e l s t e i n das Entstehen des Albinismus. H e r r m a n n stellt fest, daß Dermatosen, die mit Hyper- oder Hypopigmentation einhergehen, Veränderungen im Serum-Kupferspiegel aufweisen können. Bei Hyperpigmentierung, z. B. Melanosis oder Chloasma sei eine Erhöhung, bei Vitiligo-Kranken dagegen eine Erniedrigung des Serum-Kupfergehaltes aufgetreten. Das Kupfer ist also ein wichtiger Faktor im Pigmentstoffwechsel.

Die Uricase oxydiert bei den meisten Säugetieren die Harnsäure zum Allantoin (L e t e r r i e r) . Sie enthält 0,06% Kupfer und hat ein Molekulargewicht von 110 000 (G u b l e r 1956) . R e c h e n b e r g e r zeigt eine enge Beziehung zwischen der Harnkupferausscheidung und der Proteinausscheidung bei Nephrosen, und nimmt an, daß das Kupfer im Harn als Kupferproteid vorliegt.

Das Coeruloplasmin ist das blaue Kupferprotein des Blutserums, welches elektrophoretisch in der α_2-Globulinfraktion wandert (G i s i n g e r 1958 , L o c k n e r 1965) . Es enthält 8 Kupferatome pro Molekül oder 0,34% Kupfer und hat ein Molekulargewicht von 151 000 (U n d e r w o o d 1962 , G u b l e r 1956 , R i c e 1961) . Das Coeruloplasmin hat die Wirkung einer Phenoloxydase (W ö h l e r 1963 , U n d e r w o o d 1962 , G u b l e r 1956) . Es ist auch in der Frauenmilch enthalten (B r a u n s 1963) .

Die Butyryl-Coenzym-A-Dehydrogenase ist nach G u b l e r ebenfalls ein Kupferprotein. Sie enthält 0,35% Kupfer, hat ein Molekulargewicht von 120 000 - 220 000 und beschleunigt die Oxydation der Fettsäuren (C3 - C8).

bb) mit noch ungeklärter Funktion.

In der Leber, in den Erythrozyten und im Gehirn konnten Kupferproteine nachgewiesen werden, deren enzymatische Funktion bis jetzt noch nicht geklärt ist (W a l s h e 1963) .

Das Hepatocuprein ist das Kupferprotein der Leber. Es enthält 0,34% Kupfer und hat ein Molekulargewicht von 35 000 (G u b l e r 1956) . Das Kupfer wird offenbar in Form dieses Proteins in der Leber gespeichert (S c h e i n b e r g 1962 , T i m m 1960) . Nach Ansicht S c h e i n b e r g s ist es fest an die Sulfhydrilgruppen gebunden.

Das Erythrocuprein ist das blaue Kupferprotein der Erythrozyten. Es hat ein Molekulargewicht von 17 900 - 35 000 (G u b l e r 1956 , M a r k o w i t z 1959) und enthält 3,4 µg Kupfer pro mg Protein (S h i e l d s 1962) , oder 0,32 - 0,36% Kupfer (G u b l e r 1956 , M a r k o w i t z 1959) . Das bedeutet, daß ungefähr 60% des gesamten Erythrozytenkupfergehaltes an Erythrocuprein gebunden ist (S h i e l d s 1962) . Das Absorptionsspektrum des Erythrocupreins hat Maxima bei 265 nm und 655 nm. Das Protein ist relativ stabil bei einer Temperatur von 0° - 37° C und einem pH von 4,5 - 8,5. In Farbe, Kupfergehalt und Molekulargewicht ähnelt es dem Hepatocuprein (M a r k o w i t z 1959) .

Das Cerebrocuprein I konnte aus dem normalen menschlichen Gehirn isoliert werden. Es enthält 0,3% Kupfer, hat sein Absorptionsmaximum bei 665 nm und ist von grüner Farbe (P o r t e r 1959) .

2. Kupfer im Blut

a) Allgemeines über Bindung und Verteilung des Kupfers im Blut:

Im Blutserum liegt das Kupfer in 2 verschiedenen Fraktionen vor: ungefähr 10% des Kupfers ist locker an Serum-Albumin gebunden (R i c e 1961 , P e s t e l 1958 , L o c k n e r 1965 , A d e l s t e i n 1962) , nach G u b l e r nur 5%.
Diese Fraktion reagiert direkt mit Natrium-diäthyl-dithio-carbamat und spielt eine Rolle beim Transport des Kupfers vom Gastrointestinaltrakt zu den Organen (L o c k n e r 1965, G u b l e r 1956 , C a r t w r i g h t 1964 , U n d e r w o o d 1962) .
Der Hauptanteil des Serumkupfers, ungefähr 90% (R i c e 1961 , P e s t e l 1958 , L o c k n e r 1965 , A d e l s t e i n 1962) , nach G u b l e r und G i s i n g e r 95%, ist fest an ein α-2-globulin, das oben beschriebene Kupferenzym Coeruloplasmin gebunden. Es wird in der Leber synthetisiert und ins Serum abgegeben. Das Kupfer der direkt reagierenden Albuminfraktion kann nicht mit dem Kupfer des Coeruloplasmins ausgetauscht werden (C a r t w r i g h t 1964) .
Diese Fraktion reagiert nicht direkt mit Natrium-diäthyldithiocarbamat (P e s t e l 1958 , C a r t w r i g h t 1964) , sondern erst nach Abspaltung des Kupfers von dem Protein (A d e l s t e i n 1962 , G u b l e r 1956) .
Nach oraler oder intravenöser Gabe von radioaktivem Kupfer (Cu 64) erscheint dies zunächst als direkt reagierendes Kupfer in der Albuminfraktion und wird erst später fest an das Coeruloplasmin gebunden. (L o c k n e r 1965, C a r t w r i g h t 1964 , U n d e r w o o d 1962) .

Auch in den Erythrozyten erscheint das Kupfer in 2 Fraktionen: ungefähr 60% des Erythrozyten-Kupfergehaltes ist an das oben beschriebene Kupferprotein Erythrocuprein gebunden (S h i e l d s 1962) . Eine zweite kupferhaltige Fraktion wurde in den Erythrozyten isoliert, über die aber noch keine genaueren Angaben gemacht werden. Bei Untersuchungen mit radioaktivem Kupfer konnte

sowohl im Erythrocuprein als auch in dieser zweiten Fraktion Radioaktivität nachgewiesen werden (S h i e l d s 1962) .

G u b l e r wies nach, daß das Kupfer in den Erythrozyten ähnlich wie im Serum in einer stabilen und in einer labilen Fraktion vorliegt, wobei die labile Fraktion in Gleichgewicht steht mit der direkt reagierenden Albuminfraktion im Serum. Das festgebundene Kupfer des Coeruloplasmin hingegen kann nicht in die Erythrozyten übergehen. In vitro wandert das einer Erythrozytensuspension zugesetzte Kupfer zunächst in die labile Fraktion der roten Blutkörperchen und wird erst später an die stabile Form gebunden.
Auch S h i e l d s zeigte, daß das Kupfer schnell vom Plasma zu den Erythrozyten übergehen kann: 82 % des einer Blutprobe zugesetzten Radiokupfers erschienen nach 12 Stunden in den Erythrozyten; 25% der Radioaktivität konnte im Erythrocuprein nach 12 Stunden nachgewiesen werden.

b) Gesamtkupfergehalt des Blutes:

Das Blut hat einen Gesamtkupfergehalt von 91,5 µg% (0,091 mg%) beim Mann; Frauen zeigen im Durchschnitt einen etwas höheren Wert: 96,5 µg% (0,096 mg%) (U n d e r w o o d 1962) .
H i n s b e r g gibt für das Gesamtblut einen Kupferwert von 0,09 - 0,12 mg in 100g an, A d e l s t e i n einen Wert von 98 µg% (0,098 mg%), B u t t einen Wert von 0,0711 mg/100ml und B u t l e r nennt Werte zwischen 66,2 und 84,9 µg% (0,066 - 0,084 mg%).

c) Kupfer im Serum:

aa) Normalwerte:

Für das Blutserum des gesunden menschlichen Organismus werden folgende Werte genannt:

Autor	Zahl der untersuchten Personen	Kupfergehalt im Serum	in mg%
Gubler 1956	228	116 µg/100ml	0,116
Underwood 1962	12 Männer 11 Frauen	105,5 µg/100ml 114,0 µg/100ml	0,105 0,114
Mischel 1960	119	122 γ%	0,122
Sternlieb 1964		80-120 µg/100ml	0,08-0,12
Gisinger 1958	20 Männer 25 Frauen	115 γ% 122 γ%	0,115 0,122
Hinsberg 1953		0,8 mg/100ml	0,8
Adelstein 1962		109 µg/100ml	0,109
Pestel 1958		100-120 γ%	0,1-0,12
Hejduk 1963		112 γ%	0,112
Butt 1964	122	0,106 mg/100ml	0,106
Rechenberger 1957	15	113,4 γ%	0,113
Bowen 1959	16	75,5 µg/100ml	0,075
Cartwright 1964		114 µg/100ml	0,114
Shields 1962		82-125 µg/100ml (M) 103-158 µg/100ml (F)	0,082-0,125 0,103-0,158
Rice 1961	25 Männer 25 Frauen	93 µg/100ml 102 µg/100ml	0,093 0,102
Butterworth 1958	228	68-161 µg%	0,068-0,161
Monacelli 1956		1,2 γ/g	0,12
Zak 1958	10	129-214 µg/100ml	0,129-0,214

Diese Kupferwerte wurden im Serum meist kolorimetrisch bestimmt. G i s i n g e r und R e c h e n b e r g e r verwendeten Na-diäthyl-dithio-carbamat, P e s t e l und R i c e Oxal-dihydrazid. H e j d u k und B u t t wiesen das Serumkupfer spektrographisch nach, B o w e n wandte die Aktivierungsanalyse an.

bb) Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Tagesrhythmus:

Die Serumkupferkonzentration ist u. a. von drei Faktoren abhängig:

1. Vom Alter:

So findet man beim Neugeborenen besonders niedrige Werte: 54,3 γ% (0,054 mg%) (H e j d u k 1963) .
A d e l s t e i n (1962) erklärt dies aus der geringen Coeruloplasmin-Konzentration des kindlichen Plasmas.
H e r r m a n n (1960) untersuchte den Serumkupferspiegel von 226 Männern und 151 Frauen im Alter von 11-80 Jahren. Das Kupfer wurde nach Enteiweißen mit Trichloressigsäure (0,5-20%ig) flammenphotometrisch bestimmt. H e r r m a n n kam zu dem Ergebnis, daß das Minimum des Serumkupfergehaltes im Jugendalter zu finden ist (0,95-1,0 mgCu/Liter oder 0,095-0,10 mg%). Ein erstes weniger stark ausgeprägtes Maximum erscheint in der Altersgruppe von 21 bis 30 Jahren (1,1-1,2 mg Cu/Liter oder 0,11-0,12 mg%). Dann folgt ein Zwischenminimum im Bereich von 31 bis 40 Jahren (1,0 mg Cu/Liter oder 0,1 mg%). Das eigentliche Hauptmaximum jedoch beobachtete er in der Altersgruppe von 51 - 60 Jahren (1,15-1,6 mgCu/Liter oder 0,115 - 0,16 mg%). Danach fallen die Werte stark ab, ohne den Ausgangswert ganz zu erreichen.

2. Vom Geschlecht:

Aus einigen der oben angeführten Normalwerte und aus den Unter-

suchungen H e r r m a n n s ergibt sich, daß die mittleren Serum-Kupferwerte bei den Frauen immer deutlich höher liegen als bei den Männern.

3. Vom Tagesrhythmus:

Studien an Erwachsenen und Kindern zeigten, unabhängig von der Tages- und Nachtzeit, hohe Werte während des Wachzustandes und niedrige Werte während des Schlafes. Man beobachtete die höchste Serum-Kupferkonzentration um 16 Uhr und die niedrigste um 24 Uhr (102% und 92% der Werte um 8 Uhr. Leider wurden genaue Werte nicht angegeben). (G r ü t t n e r 1957) .

d) Kupfer in den Erythrozyten:

In den Erythrozyten wurden folgende normale Kupferwerte beobachtet:

Autor	Zahl d. unters. Person.	Kupfergehalt der Erythrozyten		Erythrocuprein in den Erythrozyten
		µg/100 ml	mg%	in mg/100ml
Gubler 1956		115	0,115	
Shields 1962	20	63-96 (M) 72-107 (Fr)	0,063-0,096 0,072-0,107	13-20 13-26
Markowitz 1959		93-114	0,093-0,114	32-36
Underwood 1962	12 M 11 Fr	76,5 74,3	0,076 0,074	
Adelstein 1962		71-160	0,071-0,16	
Cartwright 1964	20	89	0,089	16

M a r k o w i t z und C a r t w r i g h t bestimmten den Kupfergehalt der Erythrozyten spektrographisch.

S h i e l d s wandte eine sog. "precipitin technic" an.

Die übrigen Autoren geben keine Untersuchungsmethoden an.

e) Erhöhung der Blutkupferkonzentration:

Durch Hormonverschiebungen und bestimmte Erkrankungen können Veränderungen des Kupfergehaltes im Blut verursacht werden (A d e l s t e i n 1962 , G r ü t t n e r 1957) .

Zunächst seien die Faktoren behandelt, die eine Erhöhung des Blutkupferspiegels bedingen.

Während der Schwangerschaft wurden Blutkupferkonzentrationen beobachtet, die doppelt und dreimal so hoch waren wie die Normalwerte:

Autor	Zahl d. unters. Pers.	Kupfer im Serum		Kupfer in den Erythrozyten	
		in µg%	in mg%	in µg%	in mg%
Underwood 1962	30	222	0,222	130	0,13
Shields 1962	10	187-322	0,187-0,322	54-100	0,054-0,1
Gubler 1956	30	222	0,222	130	0,13
Hejduk 1963		152-233	0,152-0,233		
Mischel 1960		300	0,3		
Pestel 1958		300	0,3		
Cartwright 1964	72	239	0,239	75 (bei nur 10 Pers.)	0,075

Die Bestimmung des Kupfers erfolgte kolorimetrisch (P e s t e l , C a r t w r i g h t) und spektrographisch (H e j d u k).

Während der Geburt fand M i s c h e l 229, 291 und 402 γ% Kupfer im Serum, H e j d u k 257,2 γ%.
(In mg%: 0,229; 0,291; 0,402; 0,257).

Wahrscheinlich wird die Hypophyse durch Kupfer stimuliert. Nach der Gabe von 20 E ACTH bei Kindern stieg der Kupferspiegel an (G r ü t t n e r 1957).

Bei den meisten Infektionskrankheiten tritt eine Hyperkuprämie auf:

Autor	Zahl d. unters. Personen	Gesamt-Kupfergehalt des Blutes		Serum-Kupfer		Erythrozyten-Kupfer	
		in µg%	mg%	in µg%	mg%	in µg%	mg%
Underwood 1962	37	141	0,141	167	0,16	116	0,116
Gubler 1956	38			167	0,16	116	0,116
Kautzsch 1959				200	0,2		

P e s t e l (1958) nennt bei der Hepatitis epidemica einen Serumkupferwert von 150 γ%. (0,15 mg%).
Die Untersuchungsmethoden wurden hier nicht angegeben.

Im Allgemeinen ist bei malignen Neubildungen die Kupferkonzentration im Blut erhöht.

In nachstehenden Tabellen sind einige Serum-Kupferwerte bei verschiedenen Neoplasmen angegeben. S t e g m a n n und G i s i n g e r bestimmten das Kupfer photometrisch mit Na-diäthyl-dithio-carbamat. Die übrigen Autoren geben keine Untersuchungsmethoden an.

Autor		Serum-Kupfergehalt bei				
	Zahl d. unters. Pers.	M. Hodgkin		Zahl d. unters. Pers.	Carcinom	
		µg%	mg%		µg%	mg%
Gubler 1956	14	171	0,171			
Underwood 1962	14	171	0,171			
Gisinger 1958	43	210	0,21	27	184	0,184
Kautzsch 1959		200	0,2		200-300	0,2-0,3
Stegmann 1963					140-180	0,14-0,18

Autor	Serum-Kupfergehalt bei					
	Zahl d. unters. Pers.	akuter Leukämie		Zahl d. unters. Pers.	chronischer Leukämie	
		µg%	mg%		µg%	mg%
Gubler 1956	21	236	0,236	22	148	0,148
Underwood 1962	19	236	0,236	21	148	0,148
Gisinger 1958	10	191	0,191	21	146	0,146

Autor	Serum-Kupfergehalt beim		
	Zahl d. unters. Pers.	γ - Plasmocytom	
		in µg%	in mg%
Gisinger 1958	5	178	0,178
Kautzsch 1959		190	0,19

Auch bei gesteigerter Schilddrüsentätigkeit kann es zu einem erhöhten Serum-Kupferspiegel kommen (W ö h l e r 1963). So trat nach Behandlung mit 100-200 µg Tri-Jodo-Thyronin eine Hyperkuprämie auf (A d e l s t e i n 1962). Zugleich ist eine Erniedrigung der Erythrozyten-Kupferkonzentration zu beobachten:

Autor	Zahl d. unters. Pers.	Serumkupfer		Erythrozyten-Cu	
		µg%	mg%	µg%	mg%
Underwood 1962	7	140	0,14	70	0,07
Pestel 1958		190	0,19		

Die Untersuchungsmethoden wurden nicht angegeben.

Patienten mit Myxödem müssen nicht unbedingt eine Hypokuprämie aufweisen (A d e l s t e i n 1962). P e s t e l nennt Werte zwischen 70 und 140 µg% (0,07 - 0,14 mg%) Cu im Serum.

Bei Hämochromatose, Perniciöser Anämie und Aplastischer Anämie wurden ebenfalls erhöhte Serum-Kupferwerte gefunden (G u b l e r 1956 , U n d e r w o o d 1962).

R a n g a m (1962) konnte bei mehreren Fällen von hämolytischem Ikterus eine Hyperkuprämie feststellen.

R o g e r s (1959) weist an Hand von Untersuchungen bei einer Gruppe von männlichen Alkoholikern Serum-Kupferkonzentrationen von 174 - 176 γ% (0,174-0,176 mg%) nach. Er bestimmte das Kupfer kolorimetrisch mit Cyclohexano-neoxalylhydrazon (Cuprizon).

f) Erniedrigung der Blutkupferkonzentration:

Eine Erniedrigung des Blutkupferspiegels ist beim Menschen bisher bei zwei Krankheiten gefunden worden:

Beim Morbus Wilson, da hier das Coeruloplasmin nur ungenügend synthetisiert wird, und bei der Nephrose.
Hier die nachgewiesenen Werte:

Autor	Serumkupferwerte bei					
	Zahl d. unters. Pers.	M. Wilson		Zahl d. unters. Pers.	Nephrose	
		µg%	mg%		µg%	mg%
Underwood 1962	3	55	0,055	3	80	0,08
Gubler 1956	8	51	0,051	16	64	0,064
Shields 1962		28	0,028			
Rechenberger 1957				10	92,3	0,092

R e c h e n b e r g e r bestimmte die Serumkupferkonzentration nach Überführung des Kupfers in den gelbgefärbten Carbamatkomplex kolorimetrisch.

3. Kupfer in Organen und einigen Körperflüssigkeiten

a) Gesamt-Kupfergehalt des Körpers:

Der Gesamtkupferbestand des normalen menschlichen Körpers beträgt 100 - 150 mg (Underwood 1962 , Pestel 1958 , Mischel 1958 , Walshe 1963 , Macdonald 1963). Cartwright (1964) nennt einen Wert von 80 mg.
Davon befinden sich etwa 65 mg in den Muskeln, 23 mg in den Knochen und 18 mg in der Leber (bezogen auf einen Gesamtwert von 100 - 150 mg) (Underwood , Pestel).

Als Organe mit hoher Kupferkonzentration werden Leber, Herz, Nieren und Gehirn bezeichnet (Underwood , Walshe , Macdonald), Milz und Knochen als Organe mit mittlerer Kupferkonzentration und die endokrinen Drüsen wie Schilddrüse und Thymus als Organe mit niedriger Kupferkonzentration (Underwood).
Adelstein (1961) wies Kupfer im Gehirn, in der Leber und in der Kornea bei hepatolentikulärer Degeneration nach und macht genauere Aussagen über die inter- und intrazelluläre Verteilung des Kupfers in diesen Organen:
Im Gehirn ist das Kupfer in den Nervenzellen lokalisiert, es erscheint nicht in der weißen Substanz. In der Leber nehmen die Parenchymzellen das Kupfer auf. In der Kornea findet sich das Kupfer in der Substantia propria und in der Descemet'schen Membran.

b) Physiologische Kupferwerte verschiedener Organe und Körperflüssigkeiten:

Kupfergehalt der Leber:

Autor	Zahl d. unters. Pers.	Trockensubstanz		Frischsubstanz	
			in mg%		in mg%
Adelstein 1961		5,0mg/100g	5,0		
Sternlieb 1964		16,1-31 µg/g	1,6-3,1		
Timm 1960				1 mg/100g	1
Flaschenträger				3,1-9,1 mg/kg	0,3-0,9
Cartwright 1964				5,1 µg/g	0,51
Lohmann 1949		0,65-6mg/ 100g	0,65-6	0,3-1,3 mg/100g	0,3-1,3
Macdonald 1963	52	28,7 p.p. m.	2,8	5,4 p.p. m.	0,54
Rechenberger 1957		2,74 mg%	2,74	0,72 mg%	0,72
Mischel 1958				0,3-1,3 mg%	0,3-1,3
Tipton 1960	88			510γ/100 g	0,51
	19			610 "	0,61
	12			770 "	0,77

T i p t o n wies das Kupfer nach trockener Veraschung bei 450°C im Muffelofen spektrographisch nach; T i m m verwendete Dithizon. M a c d o n a l d bestimmte den Kupfergehalt bei 52 Lebern mit Na-diäthyl-dithio-carbamat. Die übrigen Autoren machen keine Angaben über die Untersuchungsmethoden.

Kupfergehalt des Herzens:

Autor	Zahl d. unters. Pers.	Trockensubstanz		Frischsubstanz	
			in mg%		in mg%
Cremer 1953		1-3,6mg/100g	1-3,6		
Adelstein 1961		2,9 mg/100g	2,9		
Cartwright 1964				3,0 µg/g	0,3
Mischel 1958					0,1-0,6
Tipton 1960	86			340γ/100 g	0,34
	19			360 "	0,36
	11			400 "	0,40

T i p t o n wies das Kupfer spektrographisch nach. Die übrigen Autoren geben keine Untersuchungsmethoden an.

Kupfergehalt der Lungen:

Autor	Zahl d. unters. Pers.	Trockensubstanz	Frischsubstanz	
				in mg%
Rechenberger 1957				0,29
Adelstein 1961		1,7 mg/100g		0,11
Cremer 1953				
Mischel 1958				0,25
Tipton 1960	87		120γ/100g	0,12
	19		135 "	0,13
	12		135 "	0,13

Kupfergehalt der Muskeln:

Autor	Trockensubstanz	Frischsubstanz	
	in mg%		in mg%
Adelstein 1961	0,9		
Cremer 1953	0,1-1,58		0,13
Cartwright 1964		0,9 µg/g	0,09
Mischel 1958			0,1-0,6

Kupfergehalt der Nieren:

Autor	Zahl d. unters. Pers.	Trockensubstanz	Frischsubstanz	
		in mg%		in mg%
Adelstein 1961		3,0		
Cremer 1953		1,1-6,3		0,17-0,3
Cartwright 1964			2,0 µg/g	0,2
Rechenberger 1957				0,29
Mischel 1958				0,3
Tipton 1960	87 18 12		260γ/100g 250 " 280 "	0,26 0,25 0,28

Kupfergehalt der Milz:

Autor	Zahl d. unters. Pers.	Trockensubstanz	Frischsubstanz	
		in mg%		in mg%
Cartwright 1964			0,8 µg/g	0,08
Adelstein 1961		1,7		
Cremer 1953				0,23
Rechenberger 1957				0,62
Mischel 1958				0,01-1,0
Tipton 1960	84		87 γ/100g	0,087
	20		88 "	0,088
	12		93 "	0,093

Kupfergehalt des Gehirns:

Autor	Zahl d. unters. Pers.	Trockensubstanz		Frischsubstanz	
			in mg%		in mg%
Cartwright 1964				6,3 µg/g	0,63
Adelstein 1961			2,5		
Cremer 1953					0,05-0,4
Tipton 1960	75			380 γ/100g	0,38
	14			390 "	0,39
	11			360 "	0,36
Warren 1960	49	weiße Subst. 4,8-14,0 µg/g	0,4-1,4		
	68	graue Subst. 16,0-59,9 µg/g	1,6-5,9		
Grashchenkov 1960			1,52-3,37		0,53-1,31
Mischel 1958					0,1-0,6

In den Organen Lunge, Muskeln, Nieren, Milz und Gehirn bestimmte T i p t o n den Kupfergehalt spektrographisch. Im Gehirn wies G r a s h c h e n k o v das Kupfer ebenfalls spektrographisch nach, W a r r e n dagegen photometrisch mit Na-diäthyldithio-Carbamat. Die übrigen Autoren geben keine Untersuchungsmethoden an.

Kupfergehalt der Knochen:

Autor	Trockensubstanz	Frischsubstanz
Adelstein 1961	0,65 mg/100g	
Mischel 1958		0,1-0,6 mg%

Der Kupfergehalt des Jejunums beträgt 1,8 mg/100g Trockengewicht, der des Colons 1,3 mg/100g Trockengewicht und der des Magens 1,2 mg/100g Trockengewicht (A d e l s t e i n) .

Für die Organe Knochen, Jejunum, Colon und Magen wurden weder Untersuchungsmethoden noch die Zahl der untersuchten Organe angegeben.

Kupfergehalt des Pankreas:

Autor	Zahl d. unters. Org.	Trockensubstanz		Frischsubstanz	
			in mg%		in mg%
Adelstein 1961			2,1		
De Jorge 1964	30	846,5 µg/100 g	0,846		
Mischel 1958					0,1-0,6
Tipton 1960	85			135γ/100 g	0,135
	14			143 "	0,143
	12			200 "	0,200

T i p t o n bestimmte auch im Pankreas das Kupfer spektrographisch.

In der Parotisdrüse wurde 549,6 µg Kupfer pro 100g Trockensubstanz (0,55 mg%) nachgewiesen, in der Glandula submaxillaris 1432,9 µg Kupfer pro 100g Trockensubstanz (1,432 mg%) (D e J o r g e 1964) .

Für die Haut wird ein Kupfergehalt von 0,80 mg/100 g Trockensubstanz angegeben (A d e l s t e i n 1961) , für das Haar ein Wert von 2200-3100 µg in 100 g Substanz (2,2-3,1 mg%) (C r e m e r) und für Hornsubstanz ein Wert von 720 µg pro 100g (0,72 mg%) (C r e m e r) .

Die Augen enthalten 0,04 - 1,7 mg% Kupfer. (M i s c h e l 1958) . Für die letztgenannten Organe werden keine Untersuchungsmethoden angegeben.

Kupfergehalt der Placenta:

Autor	Frischsubstanz		Gesamtkupfergehalt
		in mg%	in mg
Mischel 1958	245γ%	0,245	1,2 - 1,5
Cantone 1955	11,25 mg/kg	1,125	
Bersin 1963			1,2 - 1,5

C a n t o n e bestimmte den Kupfergehalt von 10 Placenten, M i s c h e l den Kupfergehalt von 119 Placenten mit Na-diäthyl-dithio-carbamat. B e r s i n macht über die Untersuchungsmethode und die Zahl der Placenten keine Angaben.

Für Aorta, Ovar, Prostata und Hoden wies T i p t o n folgende Werte spektrographisch nach:

Organ	Anzahl d. Pers.	Kupferkonzentration		
		γ/g Asche	Frischgewicht	
			γ/100g	mg%
Aorta	65	95	95	0,095
	63	60	60	0,060
	6	87	87	0,087
Ovar	9	130	130	0,130
	3	120	120	0,120
	1	190	190	0,190
Prostata	26	100	100	0,100
	6	94	94	0,094
	3	82	82	0,082
Hoden	42	74	74	0,074
	10	82	82	0,082
	5	92	92	0,092

Kupfergehalt des Liquor:

Autor	Kupfergehalt	
		in mg%
Hinsberg 1953	0,015 mg/100g	0,015
Adelstein 1961	6-20 µg/100ml	0,006-0,02

Keine Angabe der Untersuchungsmethode und der Zahl der untersuchten Patienten.

In der Frauenmilch sind 40 µg Kupfer pro 100 ml (0,04 mg%) enthalten (A d e l s t e i n) , in den Verdauungssäften 63 - 1070 µg Kupfer pro 100 ml (0,063 - 1,07 mg%) (A d e l s t e i n) und im Speichel 26 µg/100 ml (0,026 mg%) (A d e l s t e i n) bzw. 31,7 µg/100 ml (0,031 mg%) (D e J o r g e) .

c) Abhängigkeit des Organkupfergehaltes vom Alter

Der Gesamtkupfergehalt des Neugeborenen ist etwa drei mal so groß wie der des Erwachsenen (A d e l s t e i n) .

Die Leber des Neugeborenen enthält wesentlich mehr Kupfer als die des Erwachsenen:

Autor	Trockensubstanz		Frischsubstanz	
		in mg%		in mg%
Flaschenträger 1956			6,7 mg/kg	0,67
Underwood 1962	230 p.p.m.	23		

Die Fetalleber enthält zwischen 15 und 150 mg Kupfer pro kg Frischgewicht (1,5 - 15 mg%) (F l a s c h e n t r ä g e r) . Es wird sogar ein Wert von 281 mg pro kg Trockensubstanz genannt (F l a s c h e n t r ä g e r) . M i s c h e l gibt jedoch geringere Werte von 1,5 - 25 mg% mit einem Mittelwert von 7 mg% an (Frischgewicht). In der Leber des Foetus und des Neugeborenen ist Kupfer gespeichert, da die Muttermilch nur eine mangelhafte Kupferversorgung gewährleistet.
Schon im ersten Lebensjahr sinkt dieser hohe Kupfergehalt der Leber ab, bleibt aber während der folgenden Jahre noch sehr viel höher als der der Erwachsenen. Erst in der Wachstumsperiode etwa mit 15 Jahren, wird der Kupfergehalt der Erwachsenen erreicht (M i s c h e l) .

Der Kupfergehalt des foetalen Gehirns ist geringer als der des erwachsenen Gehirns. W a r r e n gibt Werte zwischen 0,42 und 1,29 µg Kupfer pro Gramm Frischsubstanz an (0,129 mg%).

d) Kupfergehalt einiger Organe bei Erkrankungen

Erkrankungen der Leber:

Parenchymerkrankungen der Leber führen meist zu einer starken Vermehrung des Kupfers in diesem Organ (F l a s c h e n - t r ä g e r) :

Diagnose	Kupfergehalt der Leber			
	Trockensubstanz		Frischsubstanz	
	mg/kg	mg%	mg/kg	mg%
Atrophische Lebercirrhose	200	20,0		
Hämatochromatose	133	13,3		
Alkohol. Cirrhose			19-180	1,9-18
Alkoholische Fettleber			4-45	0,4-4,5
Cirrhosen ohne Alkoholismus			11-40	1,1-4,0

Da eine große Menge Kupfer durch die Galle ausgeschieden wird, ist es verständlich, daß Patienten mit mechanischem Verschlußikterus und biliärer Cirrhose besonders hohe Kupferwerte in der Leber zeigen (W a l s h e , A d e l s t e i n) . Es wird hier die Retention von kupfer-haltiger Galle als zusätzlicher Faktor für die Kupfervermehrung angesehen (W ö h l e r) .

Auch bei portaler Cirrhose und juveniler Cirrhose wurden erhöhte Kupferwerte in der Leber beobachtet (W a l s h e , A d e l s t e i n) .

B u t t untersuchte spektrographisch einige Organe bei Laennec-Cirrhose mit Alkoholismus:

Organ	Zahl der unters. Pers.	Kupfergehalt in mg/100 g
Leber	54 24	7,7 6,7
Niere	54 19	2,3 2,9
Herz	46 18	2,2 2,4
Gehirn	48 18	3,9 3,7
Milz	47 18	1,4 1,5
Pankreas	33 16	1,6 2,9
Nebenniere	17 12	1,6 1,5
Lunge	51 20	2,2 1,3
Jejunum	16 13	2,6 2,0
Schilddrüse	17 11	1,0 1,2

Auch bei Neoplasmen kommt es zu erhöhten Kupferwerten in Leber, Milz und Magen-Darmtrakt. Eine Metastasenleber enthält doppelt so viel Kupfer wie eine gesunde Leber:
Leber-Cu-gehalt bei Neoplasma ohne Lebermetastasen: ca 0,6 mg%, Cu-gehalt einer Leber mit Metastasen: ca 1,2 mg%.

Hepatolentikuläre Degeneration:

Diese Erkrankung soll später als eine Störung im Kupferstoffwechsel genauer beschrieben werden.
Es kommt zu einer excessiven Anreicherung von Kupfer in der Leber und im Gehirn:
G r a s h c h e n k o v (1960) bestimmte spektrographisch den Kupfergehalt von Gehirn, Leber, Milz und Muskeln und kam zu folgenden Ergebnissen:

Organ	Frischsubstanz in mg%	Trockensubstanz in mg%
Gehirn	1,32 - 2,89	4,49 - 18,71
Leber	3,20	13,69
Milz	0,58	2,96
Muskeln	0,25	1,07

Infektionskrankheiten:

Besteht eine akute Infektion, so wird das Kupfer aus der Leber mobilisiert und wandert in das RES ab. Der Kupfergehalt der Leber ist also erniedrigt, der der Milz dagegen erhöht. Entwickelt sich eine chronische Infektion, so paßt sich der Körper durch vermehrte Kupferresorption an. Nun sind die Kupferwerte im Magen-Darmtrakt und in der Leber stark erhöht. (W ö h l e r 1963) .
Für die extrem hohen Kupferwerte bei der Glomerulonephritis nimmt W ö h l e r eine allergische Ursache an. (Werte:
Leber 2,5 mg%
Milz 5 mg%
Magen 1,5 mg%
Duodenum 2,0 mg%
Dickdarm 1,7 mg%) .

Bei Hyperthyreose wurden abnorm hohe Kupferwerte in den Organen beobachtet. W ö h l e r (1963) nimmt an, daß der Körper die Stoffwechselsteigerung mit einer vermehrten Kupferresorption auszugleichen versucht.

Der Kupfergehalt bei Toxicose überschreitet den Normalkupfergehalt der gesunden Placenta um knapp 30% (M i s c h e l 1958

Art der Placenta	Zahl der Placenten	Frischsubstanz		Trockensubstanz
		in γ%	in mg%	
normal		196-264	0,19-0,26	1,18-1,66 mg/Placent
Toxikose	21	313	0,31	1,55 mg%
Eklampsie	2	338	0,34	

Die Werte wurden kolorimetrisch mit Na-diäthyl-dithio-carbamat bestimmt.

Bei einem Kind, das an einer entzündlichen cerebralen Sklerose mit Nebenniereninsuffizienz gestorben war, stellte B r u n Kupferorganwerte fest, die zum Teil erhöht sind:

	in feuchtem Gewebe	
		in mg%
Leber	25,1 γ/g	2,5
Hirnrinde (parietal)	7,4 γ/g	0,74
basale Ganglien	6,9 γ/g	0,69
weiße Substanz (Occipitalhirn)	4,8 γ/g	0,48
Herz	5,9 γ%	0,0059
Milz	1,9 γ%	0,0019
Nieren	3,1 γ%	0,0031

B u t t bestimmte spektrographisch den Kupfergehalt einiger Organe bei Bantu Siderosis, Hämochromatose und Sichelzell-Anäm

Organ	unters. Pers.	Kupfergehalt in mg/100g
Leber	22	7,3-16,2
Pankreas	17	1,7- 5
Jejunum	10	1,4-6,9
Herz	17	3,0-6,3
Milz	16	1,4-7,8

4. Kupferstoffwechsel

a) Bedarf und Aufnahme:

Der menschliche Körper benötigt nach übereinstimmenden Angaben täglich etwa 2 mg Kupfer, um sein Kupfer-Gleichgewicht aufrecht zu erhalten (A d e l s t e i n , P e s t e l , G u b l e r , H u g h e s , M i s c h e l , L a h e y , M a c d o n a l d . Nach L a h e y sind dies 0,03 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Für Kinder ist der tägliche Kupferbedarf etwas höher. Es werden folgende Werte angegeben:

Autor	Kupferbedarf bei Kindern in mg/kg Körpergewicht/Tag
Adelstein 1961	0,05
Hughes 1960	0,05
Gubler 1956	0,05 - 0,1
Lahey 1957	0,05 - 0,1
Underwood 1962	0,06 - 0,1
Mischel 1960	0,1
Pestel 1958	4 - 7

In den Nahrungsmitteln ist so viel Kupfer enthalten, daß ein Erwachsener bei normaler Ernährung täglich zwischen 2 und 5 mg Kupfer aufnimmt (G u b l e r , S c h e i n b e r g , P i e r y , C a r t w r i g h t) . W a l s h e nennt einen Wert von 2 - 4 mg Kupfer pro Tag. U n d e r w o o d berichtet von englischen und schottischen Familien, in deren täglicher Nahrung weniger als 3 mg Kupfer enthalten ist, und von Indern, die 4,5 - 5,8 mg Kupfer pro Tag zu sich nehmen, ohne daß von Schädigungen berichtet wird.
Ein 6-Monate altes Kind nimmt durchschnittlich 0,04 - 0,08 mg Kupfer/kg Körpergewicht/Tag auf, ein 12-Monate altes Kind ungefähr 0,08 mg Kupfer/kg Körpergewicht/Tag.
Zu diesen Werten gelangte L a h e y durch Untersuchungen der normalen Babynahrung auf ihren Kupfergehalt.

Nach B e r s i n nehmen Kinder (ohne Angabe des Alters) täglich 0,2 - 0,6 mg Kupfer auf.

Aus diesen Angaben ist zu ersehen, daß der tägliche Bedarf an Kupfer ohne weiteres durch eine normale Ernährung gedeckt wird.

b) Resorption:

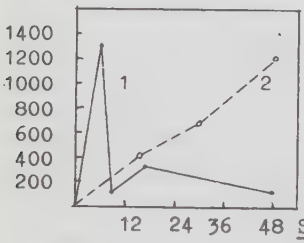
Das mit der Nahrung aufgenommene Kupfer wird vom oberen Teil des Dünndarmes aus resorbiert (U n d e r w o o d 1962 , M a c d o n a l d 1963 , P i e r y 1963) .
S t e r n l i e b (1962) zeigte dies durch folgende Untersuchung: Er geht davon aus, daß das resorbierte Kupfer im Blut als Coeruloplasmin erscheint. (Normaler Coeruloplasminspiegel im Serum: 20-35 mg/100 ml Serum).
Bei 11 von 49 Patienten, die an Sprue, Divertikel des Jejunums, Lymphosarkom des Dünndarmes und Enteritis erkrankt waren, wurde eine deutliche Erniedrigung des Coeruloplasmins im Serum festgestellt (unter 20 mg/100ml). Nach intravenöser Gabe von Cu 64-Azetat zeigten diese Patienten einen normalen Serum-Coeruloplasmin-Spiegel. Sie waren also in der Lage, Coeruloplasmin zu synthetisieren. Gab man ihnen das radioaktive Kupfer jedoch oral, so wiesen sie eine zu niedrige Coeruloplasmin-Konzentration im Serum auf. Dies beweist eine unvollständige intestinale Kupferresorption. A d e l s t e i n beobachtete einen schnellen Anstieg der Radioaktivität im Blutplasma nach oraler Verabreichung von Radiokupfer und schließt daraus, daß das Kupfer vom oberen Intestinaltrakt resorbiert wird.
Die Resorption des Kupfers wird erleichtert durch ein saures Milieu. So ist es wichtig, daß im oberen Dünndarm noch eine saure Reaktion zu finden ist. U n d e r w o o d berichtet, daß bei Schafen eine starke Verminderung der Kupferresorption durch hohe orale Gaben von Calcium-Carbonat hervorgerufen wurde.

Über die Menge des resorbierten Kupfers bestehen unterschiedliche Ansichten:
Nach P i e r y wird von 2-5 mg, die durch die Nahrung aufgenommen werden, nur 1% resorbiert, C a r t w r i g h t ist der Meinung, daß 0,6 - 1,6 mg Kupfer (32%) von 2-5mg resorbiert werden. U n d e r w o o d nennt einen Wert von 5-10%.

c) Transport

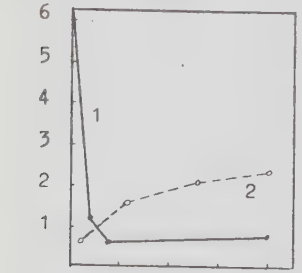
Das durch den Dünndarm resorbierte Kupfer wird im Blutplasma zunächst locker an Serum-Albumin gebunden. Auf dem Blutwege wird es nun zu den verschiedenen Organen transportiert. C a r t w r i g h t machte Versuche mit radioaktivem Kupfer und kam zu folgendem Ergebnis:

CPM/mc/ml



I. Erscheinen der Radioaktivität in der direkt reagierenden Albumin-Fraktion (1) und im Coeruloplasmin (2) (s.S. 13) nach oraler Verabreichg. von Radiokupfer (Cu 64) bei einer normalen Versuchsperson.

CPM x 10^3/mc/ml



II. Erscheinen der Radioaktivität in der direkt reagierenden Albuminfraktion (1) und im Coeruloplasmin (2) (s.S. 13) nach intravenöser Verabreichung von Radiokupfer (Cu 64) bei einer normalen Versuchsperson.

Aus den graphischen Darstellungen ist zu ersehen, daß das Cu 64 zunächst in der direkt reagierenden Fraktion auftritt und ein

Maximum innerhalb von 1 - 3 Stunden erreicht. Sinkt diese Radioaktivität ab, so erscheint ein Anstieg der Radioaktivität des Serum-Kupfer-Proteins Coeruloplasmin.

Ähnliche Beobachtungen machte A d e l s t e i n :
Auch er stellte nach oraler oder intravenöser Gabe von Cu 64 einen plötzlichen Anstieg der Serum-Radioaktivität und ein Absinken innerhalb von 4 Stunden fest. Darauf folgte ein zweiter langsamer Anstieg. Gleichzeitig war ein stetiges Zunehmen der Radioaktivität von Leber, Knochenmark und roten Blutzellen zu bemerken.

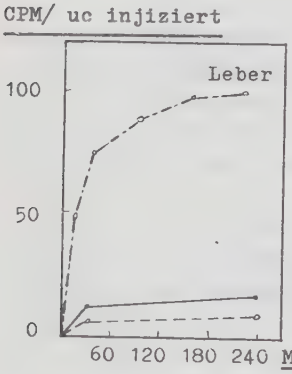
Diese Untersuchungen zeigen, daß das resorbierte Kupfer, locker an Serum-Albumin gebunden, zur Leber, zum Knochenmark und anderen Organen transportiert wird.

d) Speicherung

Das auf dem Blutwege in die einzelnen Organe gelangte Kupfer wird dort teils gespeichert, teils in verschiedene Kupferproteine eingebaut.

Das Hauptorgan für diese Speicherung ist die Leber (L a t k a U n d e r w o o d) . Ein Teil des hier deponierten Kupfers wird innerhalb weniger Stunden zur Synthese eines Leberproteins, des Hepatocupreins verwendet (S c h e i n b e r g , G u b l e r) . S c h e i n b e r g nimmt an, daß das Kupfer im Hepatocuprein fest an Sulfhydril-Gruppen gebunden ist. Ein weiterer Teil des Kupfers in der Leber dient dem Aufbau des Coeruloplasmins und wandert so wieder in das Blutplasma (S c h e i n b e r g) .

An Hand von Untersuchungen mit radioaktivem Kupfer zeigte G u b l e r das Auftreten des Metalls in einigen Organen schon kurze Zeit nach der Verabfolgung:



Aufnahme von radioaktivem Kupfer durch die Leber, das Knochenmark und das Occipitalhirn nach der Injektion von 50 µg Cu i. v. bei einer normalen Versuchsperson.

e) Ausscheidung

aa) Kupferausscheidung über die Galle im Stuhl:

Der größte Teil des auszuscheidenden Kupfers verläßt über die Galle und den Darmweg den Körper (B e r s i n , G a d a m e r U n d e r w o o d , W a l s h e) . Es wird so verständlich, daß in Gallensteinen oft große Mengen Kupfer enthalten sind; es kann u. U. direkt von Kupfersteinen gesprochen werden (R e c h e n b e r g e r) .

Für den Kupfergehalt des Gallensaftes gibt A d e l s t e i n 35 - 205 µg/100ml an.
C a r t w r i g h t untersuchte den Gallensaft von 6 normalen Personen post mortem und fand Kupferkonzentrationen zwischen 24 und 538 µg/100ml mit einem Mittelwert von 329 µg/100ml. Von einem Patienten mit biliärer Lebercirrhose wurde der Gallensaft gesammelt. Er enthielt durchschnittlich 55 µg/100ml.

Die tägliche Kupferausscheidung durch den Stuhl beträgt nach A d e l s t e i n 20 µg, nach L a n g 2 mg.

bb) im Urin:

Nur sehr geringe Kupfermengen werden durch den Urin ausgeschieden:

Autor	Zahl d. unters. Pers.	Tägliche Ausscheidung	
		in µg	in mg
Underwood 1962		3,5-14,7	0,003-0,014
Adelstein 1961		0-100	0-0,1
Lang 1950			0,02-0,05
Bersin 1963		70	0,07
Gubler 1956		0-70	0-0,07
Rechenberger 1957	15	25,2	0,025
Piery 1963		18	0,018
Butler 1965	12	18	0,018
Schmid 1938	4		0,110
Cartwright 1964		5-25	0,005-0,025

B u t l e r stellte eine Abhängigkeit der Harnkupferausscheidung von der Tageszeit fest:

8 - 12 Uhr	12 - 16 Uhr	16 - 20 Uhr	20 - 8 Uhr
2,54-3,98 µg	5,01-7,01 µg	3,29-4,89 µg	0,59-4,68µg

R e c h e n b e r g e r untersuchte die Harnkupferausscheidur von 10 Patienten mit nephrotischem Syndrom und fand stark erhöh Werte: 108-526 µg/Tag, im Durchschnitt 284,1 µg/Tag.

R e c h e n b e r g e r bestimmte die Harnkupferkonzentration mit Na-diäthyl-dithio-carbamat photometrisch. B u t l e r ver wendete Dithizon und S c h m i d 3 ccm 10%iges Ammoniumrhodan und 1 ccm Pyridin zur kolorimetrischen Bestimmung des Kupfers i Harn. Die übrigen Autoren geben keine Untersuchungsmethoden an.

5. Das Krankheitsbild der hepatolentikulären Degeneration. (Morbus Wilson)

Die Wilson'sche Krankheit ist eine schwere, rezessiv erbliche Störung des Kupferstoffwechsels. Klinisch äußert sie sich in neurologischen Symptomen wie Hypertonie der Muskulatur, Starre der Mimik, Tremor, Zwangsweinen bzw. -lachen, Verwaschenheit der Sprache, in einer Leberfunktionsstörung im Sinne einer Cirrhose und in einer ringförmigen Pigmentierung der Hornhaut (Kayser-Fleischer' Kornealring) (R e c h e n b e r g e r , J u n - B i T u , P i e r y , P e s t e l).
In manchen Fällen treten Niereninsuffizienz (J u n - B i T u und Splenomegalie auf (P i e r y).

Pathologisch-anatomisch ist das Leiden durch degenerative Prozesse im extrapyramidalen System (Linsenkerne) und Veränderungen des Lebergewebes gekennzeichnet.

Als Ursache dieser Symptome wird eine angeborene, erbliche Unfähigkeit, Coeruloplasmin in der Leber zu synthetisieren, angesehen. Diese führt zu einer Verminderung des Coeruloplasmins und damit des Kupferspiegels im Blut. Der Hauptanteil des aufgenommenen Kupfers wird also nicht, wie beim Gesunden, fest an Coeruloplasmin gebunden, sondern kreist relativ frei im Blut. Es kommt zu einer gesteigerten Abgabe des Kupfers im Urin und Liquor, sowie zu Ablagerungen von Kupfer in den Organen. Fast alle Gewebe des an Hepatolentikulärer Degeneration Erkrankten enthalten mehr Kupfer als normal. Vor allem in der Leber, im Gehirn und in der Kornea wurden extrem hohe Kupferkonzentrationen festgestellt (Pestel, Jun-Bi Tu, Piery, Rechenberger, Macdonald, Gubler, Adelstein, Voisin, Bickel, German, Gastager, Scheinberg, Walshe, Weiner, Lange).

Die seit der Geburt anwachsende Kupferablagerung in Leber und Gehirn führt vermutlich zu toxischen Schädigungen dieser Organe und zu den oben genannten Funktionsausfällen (Scheinberg, Bickel). Es ist noch nicht geklärt, ob das Kupfer als Zellgift wirkt, oder ob es die normale Funktion der zellulären Enzyme verhindert (Macdonald).

Die hohen Organ-Kupferkonzentrationen werden neben dem Mangel an Coeruloplasmin durch eine vermehrte Resorption erklärt (Rechenberger, Underwood, Gubler). Adelstein und Walshe zeigten dies an Untersuchungen mit radioaktivem Kupfer.

Kupferwerte in Organen und Körperflüssigkeiten bei der Hepatolentikulären Degeneration:

im Blut:

Autor	Zahl d. unters. Pers.		in mg%
Underwood 1962	3	55 µg%	0,05
Gubler 1956	8	51 µg%	0,05
Shields 1962		28 µg%	0,02
Gastager 1958		65 γ% 70 γ% 55 γ%	0,065 0,070 0,055
German 1961		40-108 µg%	0,04-0,1

Untersuchungsmethoden wurden nicht angegeben.

im Urin:

Autor	Tägliche Ausscheidg.	in mg/Tag
German 1961	0,11-2,74 mg/Tag	0,11-2,74
Gastager 1958	126 γ/24 Std.	0,126
"	149 γ/24 Std.	0,149
Underwood 1962	1500 µg/Tag	1,5
Piery 1963	230 µg/Tag	0,23
"	3,5 mg/24 Std.	3,5
"	240 γ/Tag	0,24
"	1,95 mg/Tag	1,95
	125 γ/Tag	0,125
Jun-Bi Tu 1965	0,09 mg/Tag	0,09
"	0,39 mg/Tag	0,39

in Leber, Muskeln und Milz (G r a s h c h e n k o v) :

	Frischsubstanz	Trockensubstanz
Leber	3,20 mg%	13,69 mg%
Milz	0,58 mg%	2,96 mg%
Muskeln	0,25 mg%	1,07 mg%

im Gehirn (G r a s h c h e n k o v) :

Region	Frischsubstanz	Trockensubstanz
Cerebral Rinde	1,64 mg%	10,4 mg%
Substantia alba	1,32 mg%	4,49 mg%
Thalamus	1,45 mg%	7,01 mg%
Nucleus caudatus	1,38 mg%	6,42 mg%
Globus pallidus	2,89 mg%	18,71 mg%
Cerebellum	1,43 mg%	8,25 mg%
Rückenmark	0,98 mg%	3,99 mg%

G r a s h c h e n k o v bestimmte das Kupfer in Leber, Muskeln, Milz und Gehirn spektrographisch. Die übrigen Autoren geben keine Untersuchungsmethoden an.

Zur Therapie der Wilson'schen Krankheit werden komplexbildende Stoffe wie Äthylen-diamin-tetraacetat (EDTA), 2,3-Dimercapto-propanol (BAL) und vor allem ß,ß'-Dimethylcystein (Penicillamin) angewendet (A d e l s t e i n , W a l s h e , A p o s h i a n , B i c k e l , P e s t e l , J u n - B i T a , P i e r y) . Diese Präparate mobilisieren das Kupfer aus den Organen und scheiden es durch den Urin aus:

P i e r y beobachtete nach Gabe von Penicillamin eine Harnkupferausscheidung von 3,5 mg/24 Std.
J u n - B i T u behandelte 2 Patienten, die an hepatolentikulärer Degeneration erkrankt waren, mit DL-Penicillamin. Nach 10-tägiger Therapie mit 0,5-2,0 g Penicillamin pro Tag erhöhte sich die Kupferausscheidung
im Urin: bei Patient I von 0,09 mg/Tag auf 1,38 mg/Tag
bei Patient II von 0,39 mg/Tag auf 2,21 mg/Tag.
Die Ausscheidung durch den Stuhl war kaum erhöht: von 0,44mg/Tag auf 0,45 mg/Tag.

III. S c h ä d i g u n g e n d u r c h K u p f e r u n d s e i n e V e r b i n d u n g e n .

Um die Mitte des vorigen Jahrhunderts hatten die Vergiftungen durch Kupfersalze große Bedeutung. In Frankreich wurden in den Jahren von 1851 bis 1862 110 kriminelle Vergiftungen durch Kupfer gezählt. Das entsprach dem sechsten Teil aller vorgekommenen Vergiftungen in diesem Zeitraum. In den folgenden Jahrzehnten wurden die Kupfersalze durch Arsen, Phosphor, Veronal und andere Mittel immer mehr verdrängt, so daß die kriminellen Intoxikationen durch Kupfersalze schon um die Wende des 19. Jahrhunderts zu den Seltenheiten gehörten (L a t k a 1948). In der Vergiftungsstatistik sämtlicher Staaten Europas ist das Kupfer sowohl bei Selbstmord- als auch bei Zufalls-Intoxikationsfällen ein wenig genanntes Mittel (C s i k y 1958 , T s c h i r c h 1893). Der Grund hierfür mag einmal in der immer seltener werdenden Verwendung von Kupferverbindungen

(z. B. in der Farbenindustrie und zur Konservierung von Nahrungsmitteln) liegen, und zum anderen in der wachsenden Kontrolle durch die Gesundheitsämter (U n d e r w o o d 1962) .

Und doch wurde in der Literatur der vergangenen Jahre eine ganze Reihe von Kupferintoxikationen beschrieben. Meist handelte es sich um Suicidversuche mit Kupfersulfat.
Den Ausführungen über die eigentlichen Kupfervergiftungen seien drei Beispiele einer mechanischen Schädigung durch metallisches Kupfer vorangestellt.

1. Mechanische Schädigung durch Kupfer:

a) Chalcosis:

Bei Explosionen kann es geschehen, daß kupferne Fremdkörper in das Innere des Auges eindringen und hier das Bild einer Chalcosis, einer Verkupferung des Auges hervorrufen.

Die Kupfersplitter können Kornea, Iris, Linse (Sonnen-Blumenstar), Glaskörper oder Retina verletzen. Es entstehen heftige Entzündungen. Meist kommt es zu aseptischer Vereiterung und nachfolgender Atrophie des Bulbus. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß die Entzündung lokalisiert bleibt, die Kupfersplitter sich einkapseln oder eine granulomatöse Reaktion auslösen. Sie können sogar durch Abscedierung ausgestoßen werden.

Intraokuläre chemische Reaktionen bewirken die Diffusion von Kupferoxyd oder basischem Kupferkarbonat in die verschiedenen Membranen des Auges. Dadurch kommt es auch in den Fällen zum klinischen Bild der Chalcosis, in denen Entzündungserscheinungen ausbleiben.

A p p e l m a n s (1957) beschreibt den klinischen Verlauf einer Chalcosis bei einem jungen Mann, der 1946 das Opfer einer Granatexplosion wurde. Damals war er 12 Jahre alt. In seinem Gesicht steckten an verschiedenen Stellen Splitter des Granatzünders.

Die Sehschärfe war auf beiden Augen normal. Am rechten Auge bemerkte man eine kleine oberflächliche Wunde am oberen Rand der Papille, und in der Kornea einen winzigen Fremdkörper. Links waren zwei Splitter in der Konjunktiva und ein kleiner Fremdkörper in der Kornea zu sehen. Eine perforierende Verletzung konnte nicht festgestellt werden. Die radiologische Untersuchung war negativ. Ein leichtes Hyphaema ließ jedoch einen intraokulären Fremdkörper vermuten.

Vier Wochen später zeigte die perimetrische Untersuchung ein vollständiges Gesichtsfeld und normale Sehschärfe. Bei der ophthalmoskopischen Untersuchung wurde aber im unteren temporalen Sektor der Retina eine gelb-braune, von einem grünlichen Ring umgebene Vorwölbung bemerkt.

Nach 11 Jahren stellte sich der Patient erneut vor. Jetzt hatte er auf dem rechten Auge normale Sehschärfe, links jedoch nur noch zwei Drittel der normalen Sehschärfe. Die Beweglichkeit des Bulbus war erhalten geblieben, die Farbe der Iris auf beiden Seiten gleich.

Am linken Auge erkannte man wichtige Veränderungen:

1. Die Kornea war grünlich verfärbt mit regenbogenfarbigen Reflexen.

2. Die Linse ist von braun-roten, radiär angeordneten Streifen durchzogen, die aus feinen Körnchen bestehen. Es hat sich der sogenannte Sonnenblumenstar gebildet. Der Linsenkern ist transparent geblieben.

3. Im Glaskörper sind viele gröbere braune Körper zu sehen.

4. Am Augenhintergrund sieht man 5 eigenartige gezackte, gelbe Flecken, die rund um die Macula angeordnet sind und von einem grünlichen Rand gesäumt werden. Die umliegende Retina und die Papille zeigen keine pathologischen Befunde.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Chalcosis zu charakteristischen Veränderungen an Brechungsapparat und Retina führt. Gesichtsfeld und Sehschärfe werden jedoch kaum beeinträchtigt. Auffallend ist die sehr langsame Entwicklung dieses Krankheitsbildes.

b) Metallablagerungen bei Verletzungen durch elektrischen Strom:

Verletzungen durch elektrischen Strom können zu Metalleinsprengungen führen, die dann als Wegspur des Stromes dienen. Je nach Beschaffenheit des Leiters können an der Hautoberfläche und besonders an den Haarbälgen Eisen oder Kupfer nachgewiesen werden.

Starke Metallisation verrät sich schon durch die Farbe der Hautoberfläche. Sehr kleine Mengen weist man durch Schnittveraschung und Spektralanalyse nach. (P o n s o l d 1957) .

c) Dermatitis durch Metall-Brillengestelle:

Eine Patientin, die seit Jahren eine Brille mit Metallbügeln trug, klagte über Hautreizungen an Nase und Ohren. Man stellte eine Dermatitis fest. Diese war durch verrostete, grün angelau-

fene Flächen des Brillengestelles entstanden. Laboruntersuchungen wiesen Nickel- und Kupfersalze nach (G a u l 1958)

2. Inhalationsvergiftung:

a) Metallfieber:

Durch Einatmung von Metalldämpfen oder Metallstaub kann Fieber erzeugt werden. Seit 1923 ist bekannt, daß dies auch für Kupfer zutrifft (B o r b e l y 1960) .

Nach M o e s c h l i n (1952) beruht das Fieber nicht auf der direkten Einwirkung der Metalle. Es wird vielmehr durch die Entstehung von pyrogen wirkenden Eiweißabbau- und Komplexverbindungen verursacht. Als typische Symptome nennt M o e s c h l i n einen süßlichen Geschmack im Mund, Trockenheitsgefühl im Rachen und starkes Augenbrennen. Einige Stunden nach der Inhalation trete dann Fieber mit starken Kopfschmerzen, Leukozytose und allgemeiner Abgeschlagenheit auf. Die Temperatur sinke nach 1 bis 2 Tagen zur Norm ab.

F r i b e r g (1947) beobachtete ähnliche Symptome an 50 Arbeitern. Diese hatten die Aufgabe, Öfen zu reinigen, die zur Herstellung von Blutanol aus Krotonaldehyd verwendet wurden, und in denen als Katalysator feinverteiltes Kupfer enthalten war.

W a l l g r e n (1949) konnte durch Untersuchungen des Serumspiegels in 13 von 17 Fällen des Kupferfiebers einen erhöhten Kupferspiegel im Blut nachweisen.

M o e s c h l i n schließt daraus, daß es bei dieser Krankheit zu einer teilweisen Resorption des inhalierten Kupfers komme.

Als Prophylaxe führte man Druckluftmasken ein, die das Auftreten von Erkrankungen verhinderten.

Folgenden Fall von Kupferfieber beschreibt F r a n c h e - t e a u (1959):

Drei Arbeiter hatten die Aufgabe, im Innern einer Maschine eine Metallschicht auf korrodierte Flächen aufzutragen. Die Ausmaße des betroffenen Maschinenteiles, einer Kokille mit dem Durchmesser von 59 cm und der Länge von 150 cm, zwangen sie dazu, mit dem ganzen Oberkörper in das Innere einzudringen. Dabei waren sie den Dämpfen des Schweißgerätes ausgesetzt, obwohl man versuchte, diese durch Schläuche abzuleiten. Die Arbeiter lösten sich alle 15 Minuten beim Schweißen ab.

Am ersten und zweiten Tage ging alles gut. Am Abend des dritten Tages jedoch verspürten sie die für Metallfieber bekannten Symptome: Unbehagen, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und heftige Anfälle von trockenem Husten. Sie hatten Fieber um 39°C und einen metallischen Geschmack im Mund. Das Fieber sank sehr schnell, und am nächsten Morgen waren 2 der Patienten gesund, der dritte bekam eine Bronchitis und fieberte noch 4 weitere Tage. Danach konnte auch er völlig gesund die Arbeit wieder antreten.

Die Untersuchung des Blutes ergab bei einem der Arbeiter eine Eosinophilie von 6 p. 100. Sonst wurden keine pathologischen Werte festgestellt.

Reines Kupfer wird selten in der Industrie verwendet. In diesem Falle bestand die Kokille zu 99,95% aus Kupfer, zu 0,03% aus

Sauerstoff und Spuren von Silber. Das aufgetragene Metall enthielt 98,8% Kupfer, 0,08% Zinn, 0,15% Mangan, 0,20% Silizium und 0,05% Blei. Das Fieber wurde also ausschließlich durch Kupfer verursacht.

F r a n c h e t e a u hält es für möglich, daß Kupferfieber den allergischen Erscheinungen zuzurechnen ist. Hierfür nennt er mehrere Gründe:

1.) Die Symptome des Kupferfiebers gleichen den Gesundheitsstörungen, die durch die Absorption von Bakterien-Endotoxinen ausgelöst werden. Auch wurden ähnliche Erscheinungen nach Einatmung von Tuberkulin-Nebel beobachtet.

2.) Die Stärke der Symptome scheint nicht proportional der absorbierten Kupfermenge zu sein.

3.) Das Fieber verschwindet ebenso schnell, wie es beginnt.

4.) Es hinterläßt keinerlei Folgen.

Die 3 Arbeiter unseres Falles beendeten ihre Schweißarbeit unter denselben Bedingungen, unter denen sie diese begonnen hatten; allerdings wurden sie mit Atemmasken ausgerüstet. Seitdem ist keine Erkrankung aufgetreten.

b) Vergiftung durch Einatmung von Bronzepulver:

H a r r i s (1957) berichtet über eine Inhalationsvergiftung durch Bronzepulver:

Ein 12-jähriger Junge blies in eine Flasche mit Bronzepulver,

wie es zum Vergolden von Weihnachtskarten verwendet wird. Sofort begann er zu husten und zu erbrechen. Wenige Stunden später bekam er Schüttelfrost und Cyanose. Der durch Magenspülung gewonnene Mageninhalt enthielt eine beachtliche Menge Bronzepulver. Trotzdem kam es zu starken Bauchschmerzen und wässrigem Durchfall, in dem sich ebenfalls Bronzeteilchen befanden. Am nächsten Tag trat Schock ein, und die Cyanose verschlimmerte sich. Die Untersuchung zeigte einen Blutdruck von 62/40, 140 Pulsschläge und 38 Atemzüge pro Minute, eine Temperatur von 102 F. (38,8°C), sowie Albumin und Zylinder im Urin. Die Blutuntersuchung ergab 34 000 Leukozyten, davon 71% Neutrophile. Durch die radiografische Untersuchung der Brust wurden konfluierende Gewebeverdichtungen in beiden Lungen festgestellt, etwas ausgeprägter auf der rechten Seite, verbunden mit unregelmäßigem Emphysem und Atelektasegebieten. Viele der kleineren Bronchien wiesen metallische Streifen auf, vermutlich inhaliertes Bronzepulver. Die Diagnose lautete: akutes Lungenödem und Bronchopneumonie. Trotz Sauerstoffnebel, Antibiotika, Adrenokortikal-Extrakt, Aminophyllin und BAL-Therapie verschlechterte sich der Zustand des Patienten mit zunehmender Dyspnoe und Tachycardie. Der Tod trat 60 Stunden später ein.

Die Obduktion zeigte eine akute nektrotisierende eitrige Bronchitis und Bronchopneumonie, schwere fibrinöse Pleuritis, Lungenödem und Emphysem, petechiale Blutungen des Magens, Nekrose der proximalen Nierentubuli.

Offensichtlich wurden keine chemischen Analysen der Organe durchgeführt.

Das verwendete Bronze-Pulver enthielt 70% Kupfer, 30% Zink, eine Spur Öl und eine geringe Menge Zinn.

3. Chronische Vergiftung bei Kupferarbeitern:

In Industrie und Handwerk findet das Kupfer und seine Verbindungen vielfältige Verwendung. Durch Einatmen schädlicher Dämpfe, oder durch Eindringen der Stoffe in die Haut, können bei den Arbeitern chronische Kupfervergiftungen auftreten. Es kommt dann zur Grünfärbung von Haaren und Zähnen und zur Purpurfärbung des Zahnfleisches. Symptome wie Schwäche, Diarrhoe, Lähmungserscheinungen, Kopfschmerzen sind allerdings nicht dem Kupfer zuzurechnen, sondern eher dem Blei und Zink, mit denen die Arbeiter meist ebenfalls zu tun haben (G a d a m e r 1809).

M a c d o n a l d . (1963) schildert den Fall eines Patienten, mit gelber Leberatrophie, der 15 Jahre in einer Kupfer-Mine gearbeitet hatte. Nach seinem Tod untersuchte man die Leber und fand 178,6 p.p.m. (17,86 mg%) Kupfer in frischem Material und 1137,6 p.p.m. (113,76 mg%) in getrocknetem Material. Die vergleichsweise Analyse von neun normalen Lebern ergab einen Kupfergehalt von 5,4 p.p.m. (0,54 mg%) in frischer Substanz.

Es wird berichtet, daß unter jungen Koreanern häufig Lebercirrhosen vorkommen. Als Ursache hierfür vermutet man chronische Kupfervergiftungen, da die Koreaner zum Essen und Kochen Messinggeschirre verwenden (M a c d o n a l d 1963) .

4. Vergiftung durch perorale Aufnahme

a) Allgemeines

aa) giftige Kupferverbindungen:

Unter den Vergiftungen durch Kupfer dominieren diejenigen, die durch perorale Aufnahme der toxischen Verbindungen verursacht werden. Metallisches Kupfer ist wegen seiner Schwerlöslichkeit vollkommen ungefährlich (M o e s c h l i n 1952) . Die giftigen Verbindungen "Bremer Blau" (Kupferhydroxyd), "Braunschweiger Grün" (Kupferoxyd-chlorid), "Schweinfurter Grün" (arsenigessigsaures Kupfer) und "Scheele'sches Grün" (arsenigsaures Kupfer) finden als Malerfärben Verwendung, haben aber toxikologisch nur geringe Bedeutung. Öl-, stearin- und buttersaures Kupfer können keine akuten Vergiftungen hervorrufen. (G a d a m e r 1909) . Nach M o e s c h l i n s Ansicht spielt auch der gefürchtete Grünspan (essigsaures Kupfer) heute praktisch keine Rolle mehr. (G a d a m e r allerdings gibt an, daß 15 - 20 g Grünspan Menschen töteten und 3 - 6 g Magen-Darmbeschwerden verursachten).

Die weitaus größte praktische Bedeutung hat das sehr giftige Kupfersulfat. Es wird durch Erhitzen von Kupfer mit Schwefel in einem Schmelzofen unter Luftzutritt gewonnen. Es bildet blaue asymmetrische Kristalle, die den Namen Kupfervitriol führen. Bei 15 Grad Celsius gehen in Gegenwart von Wasser ca. 16% dieses Salzes in Lösung.
Kupfersulfat wird sowohl im Pflanzenschutz als auch in der Medizin häufig verwendet: 0,1 - 0,2 g in verdünnter Lösung (1%) rufen ohne merkliche Nausea Erbrechen hervor. Zur Verödung von tuberkulösen Fisteln nimmt man glegentlich 10%ige Kupfersulfatlösung (L a t k a 1948) . Auch zur Therapie einer peroralen Vergiftung durch gelben Phosphor verwendet man Kupfersulfat (C s i k y 1958) .

bb) Toxizität und letale Dosis:

Metallisches Kupfer ist zwar wie oben erwähnt wegen seiner Schwerlöslichkeit ungefährlich, wird aber durch Säuren wie Essig- und Zitronensäure gelöst und kann so mit den meisten Nahrungsmitteln aufgenommen werden. Eine gewisse Gefahr besteht also, wenn kupferne Geschirre für saures Gemüse oder Obst verwendet werden (H o p p e r 1958) .
Auch wird von einer Vergiftung berichtet, bei der die minimale Menge von 5,3 - 32 mg Kupfer im Zusammenhang mit Alkohol in sonst leerem Magen toxisch wirkte (C h o w d h u r y 1961) .

Kupfersulfat ruft lokale Ätzungen und Nekrosen an den Schleimhäuten hervor. Bei der Entstehung dieser örtlichen Schädigungen wirken 2 Komponenten zusammen:
Das CuSO4 dissoziiert beim Kontakt mit wässrigen Eiweißlösungen in Kupferionen, die sich mit dem Protein zu Cu-Albuminat verbinden und in die dazugehörige Säure (L a t k a 1948) .

Es ist sehr schwierig, genaue Aussagen über die Toxizität des oral aufgenommenen Kupfersulfates zu machen, da durch das sofort eintretende heftige Erbrechen ein großer Teil des eingenommenen Giftes verloren geht und nicht mehr nachzuweisen ist (O l l i v i e r 1955 , H o p p e r 1958 , S c h e i n b e r g 1961) .

Ein zweiter Grund für die unterschiedliche Toxizität des Kupfersulfates ist die Abhängigkeit der Giftwirkung von verschiedenen Faktoren:

1. Alter des Vergifteten
2. Körperlicher Allgemeinzustand
3. Magenfüllung: auf nüchternen Magen wirkt das Gift wesentlich stärker als nach Mahlzeiten.

4. Zustand der Magenschleimhaut: von der normalen intakten Magenschleimhaut wird Kupfersulfat nur langsam resorbiert. Ist die Magenschleimhaut jedoch durch Verätzung oder durch eine vorangegangene Gastritis verletzt, so werden große Kupfermengen schnell resorbiert und die Vergiftung nimmt einen schwereren und rascheren Verlauf (L a t k a 1948, C h o w d b u r y 1961) .

5. Konzentration der Lösung: je höher die Konzentration, desto größer ist die Gefahr der Verätzung.

6. Temperatur: Höhere Temperatur bedingt eine größere Reaktionsgeschwindigkeit (L a t k a 1948) .

So ist es verständlich, daß die Angaben über die letale dosis ganz erheblich schwanken:
Im allgemeinen ist man der Ansicht, daß 10 - 15 g Kupfersulfat bereits tödlich wirken (L a t k a 1948 , G a d a m e r 1909, M o e s c h l i n 1952 , S c h e i n b e r g 1961) . Es werden aber auch Werte von 0,4-0,5 g, 1g, 2-3g, (L a t k a 1948) , 8-12g (C s i k y 1958) , 20g (S c h e i n b e r g 1961), und 30-60g (L a t k a 1948) angeführt.

cc) Allgemeine Symptomatologie:

Nach Aufnahme von Kupfersulfat kommt es durch Reizung und Verätzung der Magenschleimhaut zu sofortigem Erbrechen blaugrüner, oft blutiger Massen und zu heftigen Magenschmerzen.

Gelangt das Kupfersulfat in den Dünndarm, so treten kolikartige Schmerzen und Diarrhoen auf, wobei die Stühle ähnlich dem Erbrochenen blau-grün verfärbt und oft blutig sind (L a t k a 1948 , C s i k y 1958 , M o e s c h l i n 1952). Diese Erscheinungen verursachen Exsiccose.

Das Kupfer wirkt zunächst toxisch auf den peripheren Kreislauf. Die Haut wird blaß, kühl, cyanotisch. Der Puls ist klein und weich, aber nicht beschleunigt (L a t k a 1948). Meist sterben die Patienten im ersten schweren Kollapsstadium 2 - 3 Stunden nach der Giftaufnahme. Wird dieses überstanden, so kommt es nach 5 - 6 Stunden zur Hämolyse (M o e s c h l i n 1952).

Kupfer ist ein sogenanntes "globulicides Gift", es zerstört die Erythrozyten und bewirkt so Hämoglobinämie und Hämoglobinurie. Erythrocytenzahl und Hämoglobingehalt sinken, es entsteht Anämie. In vielen Fällen entwickelt sich ein hämolytischer Ikterus (L a t k a 1948 , C s i k y 1958 , M o e s c h l i n 1952).

Die schwerste Folge der Hämolyse ist jedoch die Nierenschädigung und die sich daraus entwickelnde Urämie mit den terminalen Vergiftungssymptomen wie Kussmaul'sche Atmung und Konvulsionen, die dann meist ad exitum führen (C s i k y 1958).

Als unmittelbare <u>Todesursachen</u> sind also zu nennen:

1. Magenblutung durch Verätzung (sehr selten)
2. allgemeine Giftwirkung:
   a) Schock-Kollaps
   b) Exsiccose nach gastroenteralen Symptomen
   c) hämolytische Anämie
   d) hämolytisch bedingte Niereninsuffizienz (C s i k y 1958).

Pathologisch-anatomisch finden sich nach oraler Einnahme von Kupfervitriollösung charakteristische Befunde:
Blaufärbung und Ulzerationen im Digestionstrakt.
Fettige Degeneration von Herz, Leber und quergestreifter Muskulatur.
In der Leber kann nahezu 100% des resorbierten Kupfers nachgewiesen werden.

S h a n g h v i beschreibt 2 Fälle, in denen Sulfhämoglobinämie und akute Tubulusnekrose auftraten und hat dafür folgende Erklärung:
Große Mengen Kupfersulfat bewirken erhöhten Kupfergehalt der Erythrozyten. Dies kann zur Sulfhämoglobinämie führen, da Kupfer katalytisch reduzierend wirkt. Es kommt zur Anoxie und dadurch zur akuten Tubulusnekrose (S h a n g h v i 1957) .

dd) Therapie:

Zur Behandlung der Kupfersulfatvergiftung wird meist eine vorsichtige Magenspülung vorgeschlagen, oral Carbo activatus, 1%ige Kaliumferrocyanid-Lösung und Magnesia usta. A r e n a (1960) und M o e s c h l i n (1952) sprechen sich für die Gabe von Milch aus. C s i k y (1958) dagegen hält jede Zufuhr von Fettstoffen, die die Resorption der Kupfersulfate begünstigen könnten, für schädlich. Er gibt seinen Patienten in den ersten Tagen der Vergiftung keinerlei Speise, und nach Aufhören des Erbrechens flüssige breiige Diät. Als Überziehungsmittel empfiehlt er, besonders zur ersten Hilfe, rohes Hühnereiweiß. Um der Exsiccose entgegenzuwirken, wird reichlich Dextroselösung und physiologische Kochsalzlösung infundiert, dazu 20%iges Natriumthiosulfat und bei Anämie Bluttransfusionen.

Ähnlich wie bei der Wilson'schen Krankheit wird auch bei der Kupfervergiftung versucht, das Kupfer zu binden und durch den Urin auszuscheiden. Nach B e r s i n sind Chelone mit hoher Komplexbildungskonstante für Cu (II) geeignet, einen Schutz vor Vergiftungen zu gewähren, da durch sie eine wirksame Dekorporierung erfolgt. Er nennt Äthylen-diamin-tetra-acetat (EDTA), und Nitrolo-tri-acetat (B e r s i n 1963). Andere Autoren empfehlen 2,3-Dimercaptopropanol (BAL) und ß,ß'-dimethyl-cystein (Penicillamin) (H i l l 1959 , A d e l s t e i n 1961).

b) Kupfersulfataufnahme in Mord- oder Selbstmordabsicht:

M o n t a n e s d e O l m o (1960) berichtet über zwei Vergiftungsfälle, bei denen das Kupfersulfat in Selbstmord- bzw. Mordabsicht oral aufgenommen wurde:
Ein 82-jähriger Bauer trank ein Glas starke Kupfersulfatlösung in der Absicht sich zu töten. Bald darauf traten Durchfall und Erbrechen ein, dazu verspürte er einen erheblichen Kraftverlust. Er starb nach 6 Stunden.

Die Obduktion ergab folgenden Befund:

Vom rechten Mundwinkel aus eine grüne Flußspur des Erbrochenen, Zungenrücken grünlich-blau belegt, leichtes Ödem der Pia mater, ca. 100 ccm seröser Erguß im Herzbeutel, rechte Herzhälfte erweitert, harte schwarz-braune Leber, Magen und Darm hart, geschrumpft, blaugrün verfärbt, diese Färbung durchzieht die ganze Wand, an der Schleimhaut besonders intensiv, auch der Mageninhalt zeigt blau-grüne Farbe, Harnblase leer.

Bei dem zweiten Vergiftungsfall handelte es sich um einen Mordversuch:
In der Absicht ihn zu töten, gossen Angehörige eines Bauern eine große Menge Kupfersulfat in seinen Eßnapf. Das Opfer spie jedoch gleich den ersten Bissen aus und zeigte die Tat an. Der Eßnapf war aus Eisen und enthielt Kartoffeln, Kohl und Brühe. Sowohl die Brühe als auch die festen Bestandteile der Speise waren bläulich verfärbt. Die innere Glasur des Topfes war großenteils abgesprungen, und das Kupfer hatte sich am Eisen niedergeschlagen. So ließ sich in der Brühe chemisch kein Kupfersulfat nachweisen. Kartoffeln und Kohl wurden erneut in reinem Wasser gekocht. In dieser neuen Brühe fiel die Reaktion auf Kupfersulfat positiv aus.

C s i k y (1958) gibt die genaue Beschreibung von 3 Kupfersulfatvergiftungen. In 2 Fällen wurde das Gift in Selbstmordabsicht genommen:

Fall I

Ein 22-jähriger junger Mann nahm auf nüchternen Magen 60 g kristallinisches Kupfersulfat zu sich. Nach seiner Aussage begann die Übelkeit erst drei Stunden später. Er erbrach grünliche, etwas blutige Flüssigkeit und klagte über Magenkrämpfe, Durst und Schwäche.
In der Klinik stellte man einen Blutdruck von 125/75 mmHg und einen Puls von 88 pro Minute fest. Die Zunge war trocken und grünlich verfärbt, der Rachen hyperämisch, das Epigastrium druckempfindlich.
Es wurde sehr vorsichtig eine Magenspülung durchgeführt. Der Mageninhalt war grünlich-blau. Man injizierte Natriumsulfat und Dextroselösung, und gab oral 1%ige Kaliumferrocyanid-Lösung und Magnesia usta.

Am nächsten Tag beklagte sich der Kranke über sehr schlechtes Befinden. Der Urin war bierbraun gefärbt und enthielt Albumin, einige rote und weiße Blutkörperchen, viele granulierte Zylinder und gelbe Epithelzellen. Durch spektroskopische Untersuchung wurde im Urin Hämoglobin nachgewiesen. Zwei Tage später zeigten sich Muskelschwäche, eine trockene belegte Zunge und Foetor ex ore. Hautoberfläche und Sklera waren gelblich getönt, am Zahnfleisch fand man grünliche nekrotische Veränderungen. Während der nächsten drei Tage nahm der Ikterus zu, die Zahl der Erythrozyten sank auf 1 900 000, der Hb-Wert auf 50%. Trotz Zufuhr von reichlich Flüssigkeit, Natriumthiosulfat und Dextrose und zweimaliger Bluttransfusion verschlechterte sich der Zustand des Patienten sehr schnell. Es traten Kussmaul'sche Atmung, Somnolenz und Krampfanfälle auf. Der Puls war kaum zu tasten, die Erythrozytenzahl sank auf 1 500 000. Bei Katheterisierung konnte nur 50 ml stark hämoglobinhaltiger Urin erhalten werden. Der Kranke erbrach große Blutmengen. Über den Lungen war diffuses, großblasiges Rasseln zu hören. Es hatte sich ein Lungenödem gebildet.
Sechs Tage nach Aufnahme des Kupfersulfates kam es zum exitus letalis.

Bei der Sektion konnten im Magen ulceröse Veränderungen festgestellt werden, der Magen war mit frischem, halbverdautem Blut gefüllt. An der Schleimhaut des Magen-Darmkanals befanden sich entzündliche Veränderungen. An den Darmorganen konnte man schwere Degenerationen wahrnehmen.
Eine chemische Analyse der Organe wird nicht beschrieben.

Fall II

In der Absicht, sich zu töten, trank eine 35-jährige Frau 100 g Kupfersulfat in 200 ml Wasser gelöst. Kurz darauf begann sie zu erbrechen. Zu Hause gab man ihr Milch zu trinken.

Der Kreisarzt führte eine Magenspülung durch und gab ihr BAL und Coffein.
Bei der Aufnahme klagte sie über heftige Magenschmerzen, ihr Gesicht war blaß, die Zunge blaugrün verfärbt, die Schleimhaut von Mund und Rachen war hyperämisch, an manchen Stellen zeigte sich Verätzung. Das Erbrochene war kaffeesatzartig von verdautem Blut, doch enthielt es noch immer Kupfersulfatkristalle. Der Blutdruck war 120/70, der Puls 72 pro Minute. Wegen des fortwährenden Erbrechens wurde eine Hypodermoklyse angewandt. Der Harn enthielt Albumin und Hämoglobin. Die Leberfunktionsproben waren leicht positiv, das Serumbilirubin war leicht erhöht. Häufige Stuhlentleerungen zeigten positive Weber-Reaktion (Guajakprobe auf Blut im Stuhl). In den folgenden beiden Tagen litt die Patientin unter Muskelschwäche, Wadenkrämpfen und metallischem Geschmack im Mund. Die Zunge war trocken und überzogen, am Zahnfleisch konnte man nekrotische Veränderungen sehen.
Zahl der Erythrozyten: 1 800 000, Hb: 70%
Zahl der Leukozyten: 8 200, Harnmenge: 800 g pro Tag.
Es entwickelten sich Hämolyse, Hämoglobinurie und ein ausgeprägter Ikterus. Jedoch gelang es, die Zahl der Erythrozyten mit Transfusionen zu stabilisieren. Wenige Tage später war die Hämolyse verschwunden, die Diurese 1500 g pro Tag. Das Allgemeinbefinden besserte sich schnell. 14 Tage nach der Vergiftung konnte die Patientin geheilt entlassen werden.

Fall III

Ein 58-jähriger Mann trank aus Versehen 200 g einer 40%igen Kupfersulfat-Lösung. Sofort erbrach er grünblaue Flüssigkeit. Seine Angehörigen gaben ihm große Mengen Milch zu trinken. Bei der Untersuchung waren Gesicht und Ohrläppchen schwach cyanotisch, die Zunge grünlich verfärbt und trocken, das

Epigastrium druckempfindlich, die Leber etwas vergrößert. Nach einer vorsichtigen Magenspülung bekam er Carbo activatus, Natrium- und Magnesiumsulfatlösung, Magnesia usta, 2 Eßlöffel 1%ige Kalium-Ferrocyanid-Lösung per os und wiederholt 20 ml 20%iges Natriumthiosulfat, Dextrose und 0,25 mg Kombetin i. V. Außerdem führte man durch eine Hypodermoklyse NaCl-Lösung zu. In den folgenden Tagen trat Ikterus auf, das Erbrochene war blutig, am Zahnfleisch war ein blau-grauer Belag zu sehen. Der Kranke klagte über Spannungsgefühl im Nieren- und Magenbereich.
Puls: 82 pro Minute, Blutdruck: 160/100
Erythrozyten: 3 120 000, Hb: 66%, Leukozyten: 16 400.
Die Urinmenge war auf 150 g pro Tag gesunken, im Urin fand man Albumin, einige Erythrozyten, viele Bakterien. Der Ikterus steigerte sich parallel mit der Anämie und Hämoglobinurie. Das qualitative Blutbild war stark nach links verschoben. Am Zahnfleisch zeigten sich nekrotische Veränderungen. Es traten Bewußtseinsstörungen auf, Kussmaul'sche Atmung und leichtes Ödem im Gesicht.
Trotz wiederholter Transfusion blieb die Zahl der Erythrozyten 1 000 000.
7 Tage nach der Vergiftung kam der Patient ad exitum.
Über Sektionsbefund und chemische Analyse der Organe werden keine Angaben gemacht.

C h o w d h u r y (1961) untersuchte 20 Fälle von Kupfersulfatvergiftung, von denen 6 leicht, 9 ziemlich schwer und 5 sehr schwer waren. Die Mehrzahl der Patienten waren junge Frauen, die das Gift in Selbstmordabsicht eingenommen hatten. Die leichten Fälle waren die, welche metallischen Geschmack im Munde verspürten, leichte Bauchschmerzen im epigastrischen Raum und zeitweise Schwindel. Bei den mittelschweren Fällen kamen zu diesen Symptomen retrosternale brennende Schmerzen, Erbrechen, Tachycardie, niedriger Blutdruck und spärlicher Urin mit Eiweiß und teilweise Blut. In den schweren Fällen waren alle diese Symptome akuter und ausgeprägter. Diese Patienten zeigten dauernde Tachycardie, falle

den Blutdruck, bläulich-grüne, oft blutige Stühle und im Urin Blut, Eiweiß und manchmal Zucker. Bald entwickelte sich intensiver Ikterus, und die Patienten wurden ruhelos mit toxischem Aussehen; einige bekamen Muskelschwäche. Es gab keine Todesfälle.

Der höchste Serum-Kupferspiegel war 510 µg% und 250 µg% in Fällen, bei denen Hämolyse hinzukam. Der Nachweis erfolgte nach der Methode von Cartwright et al. Hierbei wird das Kupfer nach Enteiweißen mit Trichloressigsäure kolorimetrisch mit Nadiäthyl-dithio-carbamat bestimmt.
Der Serumspiegel von 5 normalen Kontrollpersonen war 125 bis 130 µg%. Klinisch war in 10 Fällen ein Ikterus zu beobachten, in 5 von diesen Fällen trat fortschreitende Hämolyse in den Blutproben ein, die für die Leberfunktionsproben entnommen worden waren. Erhöhter Serumbilirubinspiegel wurde in 7 Fällen beobachtet. Die Serumbilirubinwerte lagen zwischen 0,2 und 2,6 mg% in 10 der 11 schweren Fälle. Der Ikterus schien hepatozellularen oder hämolytischen Ursprungs zu sein. Die Leberfunktionsproben zeigten in 9 mittleren und schweren Fällen eine Verminderung des Gesamtproteins auf 6,14 g/100ml, mit einer Tendenz zur Umkehrung des Albumin-Globulin- Verhältnisses. In diesen Fällen war die Thymol-Trübung auf 6-16 Einheiten und die Serum-Alkali-Phosphatase auf 13-25 K.A. Einheiten erhöht, was einen Leberschaden vermuten ließ. Vorübergehende Glykosurie wurde in [illegible] der akuten Fälle beobachtet, wobei in zwei von ihnen der Blutzucker normal war; das läßt auf eine verringerte Zucker-Nierenschwelle schließen, die wiederum durch die Veränderung der Nierentubuli verursacht wurde.

Die Patienten wurden mit BAL behandelt. Es wurden gute Heilungen erzielt. Blut- und Urinwerte nach der Therapie werden nicht angegeben.

L a t k a (1948) beschreibt 5 Selbstmordvergiftungen durch orale Aufnahme von Kupfersulfat; davon verliefen 4 tödlich:

Fall I

Eine 41-jährige Frau trank in der Absicht sich zu töten ein etwa nußgroßes Stück Kupfersulfat (ca. 20 g) in 150 ccm Wasser gelöst. Sofort traten heftiges Erbrechen und starke Diarrhoe auf; 3 Stunden später wurde sie in die Klinik eingeliefert.
In den nächsten 3 Tagen entwickelte sich eine Anämie, mäßiger Ikterus, Hämoglobinurie und hämolytische Veränderungen des Blutserums. Im weiteren Verlauf wurde eine ständige Zunahme der Leukozyten und gesteigertes Zugrundegehen der Erythrozyten beobachtet. Im qualitativen Blutbild fanden sich gut und schlecht färbbare rote und weiße Blutkörperchen in verschiedener Größe und Form (Perniciosaartiges Blutbild). Während der letzten beiden Tage vollkommene Anurie ohne urämische Symptome. Zu Krämpfen, Lähmungen und sensorischen Störungen kam es nicht. Der Tod trat nach 7 Tagen ein.

Fall II

In Selbstmordabsicht trank eine Frau etwa 20 g Kupfersulfat in einem halben Glas Wasser gelöst auf nüchternen Magen. Anschließend starkes Erbrechen und Durchfall. 4 Stunden später wurde sie in die Klinik gebracht. Neben akuten Magen-Darmerscheinungen litt die Patientin unter den Symptomen der Gefäßlähmung. Muskellähmungen wurden nicht beobachtet. Auffallend war die Gerinnung des Blutes in den Gefäßen. Der Tod trat 10 Stunden nach Einnahme der Kupfersulfatlösung ein. Als Todesursache wurde die infolge der Gefäßlähmung entstandene Herzschwäche angesehen.

Die quantitative Bestimmung des Kupfergehaltes einiger Organe und Körperflüssigkeiten ergab folgende Werte (die Methode ist nicht angegeben):

	Cu-Gehalt in mg%
Mageninhalt	50
Darminhalt	13
Leber	5
Milz	3
Nieren	2
Blut	Spuren

Fall III:

Eine 34-jährige Frau nahm in der Absicht sich zu töten 125 g Kupfersulfat in etwa 200 ccm Wasser gelöst ein. Unmittelbar nach der Einnahme stellten sich Erbrechen und Durchfall ein. Eine Stunde später wurde sie in die Klinik eingewiesen. Nach 5-6 Stunden begann schon die Hämolyse. Durch die Aspiration entstand eine Pneumonie. Dazu entwickelten sich Kehlkopf- und Lungenödeme. Krämpfe und Lähmungen zeigten sich nicht. Der Tod trat nach 8 Stunden ein.

Fall IV:

In der Absicht sich zu töten trank eine 57-jährige Frau 50 g Kupfersulfat und 3-4 g Kaliumpermanganat in 150 g Wasser gelöst, ohne die völlige Auflösung abzuwarten. 30 Minuten später kam ein Arzt und gab ihr Natrium-thiosulfuricum i. v., 0,40 g Coffein und Carbo medicinalis. Anfangs wurde das Krankheitsbild von folgenden Erscheinungen beherrscht: Brechdurchfall, Magenkrämpfe, Temperatur- und Blutdrucksenkungen, Cyanose, mit kaltem Schweiß bedeckte Haut und seltener dünner Puls.

Im 2. Stadium der Vergiftung traten enorme Blutzellenzerstörung und darauf folgende Hämoglobinämie, Hämoglobinurie, hämatogener Ikterus, schwere Anämie und hochgradige Leukozytose mit ähnlichem Blutbild wie bei perniziöser Anämie in den Vordergrund.
Krämpfe, Lähmungen, sensorische Störungen und Nierenschädigung wurden nicht beobachtet.
Als Todesursache muß nach dem klinischen Verlauf die infolge der Gefäßlähmung entstandene Herzschwäche angesehen werden.
Bei der quantitativen Bestimmung des Kupfergehaltes der Organe (Methode nicht angegeben) fand man in der Leber 2,5 mg%, in den Nieren 1,5 mg% und im Blut Spuren.

Fall V:

Eine 23-jährige Frau trank in Selbstmordabsicht gegen 18 Uhr 150 g Kupfersulfatlösung von unbekannter Konzentration. Es traten sofort heftiges Erbrechen und starke Schmerzen in der Magengegend auf. Der herbeigerufene Arzt nahm eine Magenspülung vor und gab ein Abführmittel. Um 21 Uhr wurde die Patientin ins Krankenhaus gebracht.
Am nächsten Morgen stellte man Hämolyse, Hämoglobinurie und leichte Anämie fest; am 2. Tage entwickelte sich eine Gelbsucht. Nach 5 Tagen konnte die Patientin beschwerdefrei entlassen werden.

c) Versehentliche Verwendung von Kupfersulfat zur Magenspülung:

S c h l e y e r (1948) beschreibt folgenden ungewöhnlichen Fall:
Einem Patienten wurde in einem Krankenhaus von einem Famulus 80 ccm einer Kupfersulfatlösung, die der Student für Methylenblaulösung zur diagnostischen Magenausheberung gehalten hatte, mit der Magensonde eingegeben. Der Patient klagte über Magenschmerzen und fiel vom Stuhl. Er versuchte erfolglos zu erbrechen und legte sich dann unter Stöhnen auf den Boden. Er schwitzte heftig und war totenblaß. Der Puls war weich. Auf Anordnung des herbeigeholten Stationsarztes wurde eine Magenspülung mit Bicarbonatlösung vorgenommen und ein Analeptikum injiziert. Die Spülflüssigkeit enthielt grüne Schleimflocken. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich schnell, Hände und Füße wurden kalt und blau. Ein Blutbild konnte nicht mehr gemacht werden. Der Tod trat einige Stunden später ein.

Die Obduktion ergab das typische Bild einer Kupfersulfatvergiftung. Der Magen war gefüllt mit geruchloser, mit Flocken durchsetzter blaugrüner Flüssigkeit. Die Schleimhaut war gequollen, mit flächenhaften, blassen Verätzungsbezirken. Auch der Darm war bis ins Colon mit im oberen Teil blaulicher, weiter caudal grünlicher Flüssigkeit gefüllt. Die Darmschleimhaut war schmierig blau-grün belegt und ließ sich überall von der Muskelschicht abschieben. Das Freibleiben von Mund und Speiseröhre erklärt sich aus der besonderen Art der Verabfolgung

Eine histologische und chemische Untersuchung der Organe fand nicht statt.

Auch L a t k a (1948) beschreibt 2 Fälle, in denen fälschlich $CuSo_4$ zur Magenspülung verwendet wurde. Beide Fälle verliefen tödlich.

Fall I:

Um eine Magenaushebung durchzuführen, verwendete eine technische Assistentin versehentlich Kupfersulfatlösung statt der in Farbe und Aussehen ähnlichen Coffeinreizlösung. Sie goß 3 mal je 100 ccm der Kupfersulfatlösung in einen Zylinder und von hier aus gleich in den Schlauch der Patientin. Diese hatte bereits beim Einfüllen starkes Magenbrennen. Kurz darauf erbrach sie eine bläuliche Flüssigkeit und bekam starke Magenschmerzen. Der herbeigerufene Arzt spritzte 2 ccm Sympatol. Danach fühlte sich die Patientin besser und ging nach Hause. Auf dem Heimweg erbrach sie mehrmals grüne, mit Blut vermischte Flüssigkeit. Am 3. Tage nach der Magenspülung trat Gelbsucht auf, und die Patientin wurde wieder in die Klinik gebracht.
Hier war eine gründliche Untersuchung wegen des schlechten Allgemeinzustandes nicht möglich. Die Haut war ikterisch verfärbt, mit stark bräunlichem Farbeinschlag im Gesicht, die Atmung sehr vertieft. Auf Distanz konnte man deutlich Trachealrasseln hören. Es fand sich eine Bronchopneumonie über beiden Unterfeldern und eine diffuse Bronchitis über der ganzen Lunge. Der Puls war klein, 140 pro Minute, der Blutdruck war 165/90.

Zur Therapie wurde die Infusion von 500 ccm 7,5%iger Traubenzuckerlösung und 500 ccm physiologischer Kochsalzlösung, der 0,5 mg Strophantin und 1 ccm Cardiazol beigegeben war, vorgenommen. Die Vene war außerordentlich schwierig zu finden, das Blut gerann sofort in der Nadel. Die Patientin starb infolge Herz- und Kreislaufinsuffizienz.

Die Obduktion ergab folgende Befunde:
Leichte gelbliche Verfärbung der Hautdecken und der Skleren. Das Gehirn äußerst blutarm, in den Hirnsinus lockere, rotbraun verfärbte Blutgerinnsel.
Schleimhaut und Zunge schmutzig rötlich, am Zungengrund mit schmutzig rötlichem Schleim bedeckt. Die Schleimhaut des Gaumenbogens weißlich, wie gekocht. Am Kehldeckel und im Bereich der Luftröhre erscheint die Schleimhaut diffus gerötet und mit feinem fibrinösen, gelbgrünlichem Belag bedeckt. Die Schleimhaut der Speiseröhre ist blaßrötlich, unverändert.
Die Oberfläche der abhängigen Lungenteile ist trüb, fleckig dunkel-rot-violett verfärbt. Am Schnitt erscheinen die vorderen Lungenteile lufthaltig, trocken, gebläht. In den abhängigen Teilen der Lungenlappen fließt reichlicher hellroter Schleim ab. Die Schleimhaut der Bronchien ist im allgemeinen schmutzig graurot verfärbt, nicht geschwollen.
Herz schlaff, Herzfell glatt, reichlich mit belbbraun verfärbtem Fett unterwachsen. In beiden Vorhöfen und Kammern reichliche dunkelrote Blutgerinnsel. Herzmuskel brüchig, Herzinnenhaut schmutzig rötlich verfärbt, ebenso die des Klappenapparates und die Intima der großen Gefäße. Milz gespannt, Gewebe im Schnitt äußerst blutreich, wenig abstreifbar. Leberoberfläche glatt, gelbbraun, schlaff. Am Schnitt geringer Blutgehalt, trübe Läppchenbezeichnung. Der Magen enthält etwa 250 ccm einer braun-grünlichen, säuerlich riechenden, mit einzelnen Kartoffelresten untermengten Flüssigkeit. Die Magenschleimhaut ist erweicht, teilweise schmutzig rötlich verfärbt, im Bereich des Magengrundes von einzelnen Blutungen durchsetzt und von schwärzlicher Farbe, ohne Verätzungsspuren.
Schleimhaut des Dünn- und Dickdarms intakt, zart, im Bereich des Blinddarmes fleckig dunkelgrün verfärbt.
Die Nieren zeigen etwas verwaschene Zeichnung von Rinde und Pyramiden. Schleimhaut des Nierenbeckens schmutzig rötlich verfärbt, Schleimhaut der Harnleiter blaßrötlich.

Die chemische Untersuchung hatte folgendes Ergebnis (keine Angabe der Untersuchungsmethode):
Mageninhalt: kein Kupfer nachweisbar;
Leber: 8,8 mg% Kupfer nachweisbar, das entspricht 88 mg pro Kilogramm (als Normalwert gibt L a t k a 8 mg pro Kilogramm menschlicher Leber an). Die Leber enthielt in diesem Falle also 80 mg% mehr Kupfer als normal.

Fall II:

Bei einer Patientin wurden zur Magenaushebung statt der Coffeinreizlösung 100 ccm Kupfersulfatlösung durch die Sonde eingeführt. Daraufhin sofortiges starkes Erbrechen und Übelkeit. Die Patientin wurde hingelegt. Sie klagte weiter über heftige Magenschmerzen und erbrach blaue Flüssigkeit. Der Kreislauf verschlechterte sich, und man behandelte mit Strophantin und Sympatol. Es wurde eine leichte Abwehrspannung im Oberbauch festgestellt. Wegen Verdacht auf eine Magenperforation zählte man die Leukozyten; sie waren mit 19 000 erhöht.
Etwa 4 Stunden nach der Magenspülung trat der Tod durch Herz- und Kreislaufversagen ein.

Die Obduktion ergab folgenden Befund:
Schleimhaut des Ösophagus besonders im unteren Teil samtartig, derb, bläulichgrau verfärbt, im oberen Teil unverändert. Schleimhaut der großen Bronchien gestaut. Schleimhaut der Trachea bleich.
Herzmuskel schlaff, im Herzlumen flüssiges Blut, ohne Gerinnsel.
Der Magen ist gefüllt mit hellblauer, Schleimflocken enthaltender Flüssigkeit, die Wand ist derb, grünlich-blau verfärbt. Die Innenfläche des Magens ist wenig faltenreich, die Schleim-

haut ist samtartig, wie fixiert. Ulcerationen fehlen.
Die Wand des Duodenums und des oberen Teiles des Dünndarmes ist pergamentartig derb, die Schleimhaut braun-schwarz. Die Farbe nimmt allmählich in Richtung des Ileums ab. Wand und Schleimhaut des Ileums sind weich mit hochgradig injizierten Gefäßen, Oberfläche der Schleimhaut getrübt.
Leber weich, Zeichnung des Leberparenchyms verschwommen.
Pankreas groß, aufgequollen, dunkelrot verfärbt.
Nierenparenchym gestaut, dunkelrot.

Mikroskopische Untersuchung:

Leber: Trübe Schwellung, Dissoziation, Atrophie der Läppchenzentren. Feinkörniges braunes Pigment abgelagert. Kleine Infiltrate aus Lympho- und Leukozyten, teils im Bindegewebe. Regressive Kernveränderungen;

Pankreas: Starke autolytische Veränderungen. An erhaltenen Stellen starke Dissoziation des Parenchyms.

An den übrigen Organen keine pathologischen Befunde.
Eine chemische Untersuchung der einzelnen Organe wurde nicht durchgeführt.

d) Vergiftung durch Limonaden aus Getränkeautomaten:

Verschiedene amerikanische Health-Departments berichteten von Krankheitsfällen, die in Verbindung mit Kohlensäurelimonaden

aus Getränkeautomaten aufgetreten waren und Kupfervergiftungen zu sein schienen. Bei diesen Fällen traten etwa 12 Stunden nach Benutzung der Automaten die typischen Magen-Darmbeschwerden der akuten Kupfervergiftung auf. Die Vergiftungen schienen nur dann vorzukommen, wenn Kohlensäure durch ein schadhaftes Sicherheitsventil in ein kupfernes Leitungsrohr fließen konnte, durch welches die Automaten mit dem Wasserleitungsnetz des Hauses verbunden waren (H o p p e r 1958) .

Fall I:
Am 13. Januar 1952 wurden 12 Personen in einer Fabrik in Kokomo, Ind., krank. Der Grund war ein korrodierter Kupferzylinder in einem Wasserfilter. Der Kohlenstoff in dem Filter enthielt 0,43 mg Kupfer pro Gramm, was 430 p.p.m. entspricht.

Fall II:

In das Union Hospital in Baltimore wurde ein 4-jähriger Junge eingewiesen. Bei ihm hatte unmittelbar, nachdem er Kohlensäurelimonade aus einem Automaten getrunken hatte, starkes Erbrechen eingesetzt. Das Kind konnte am nächsten Tage gesund entlassen werden. Bei der Untersuchung seines Mageninhaltes konnten Kupfersalze nachgewiesen werden. (Leider werden keine Werte genannt). Dies bestätigte die Diagnose einer Vergiftung durch Kupfersalze.

Fall III:

In Fort Hamilton, N.Y., erkrankten 3 Personen. Dort war durch ein schadhaftes Sicherheitsventil eines Getränkeautomaten Kohlendioxyd in eine Kupfer-Wasserleitung gelangt. Die chemische Analyse zeigte 35 p.p.m. Kupfer im Wasser.

Fall IV:

Aus dem Health Department in Kansas City wurde die Erkrankung eines 2-jährigen Mädchens gemeldet. Nachdem es ein paar Schluck Brauselimonade getrunken hatte, erbrach das Kind 15 Minuten lang. Der Rest der Limonade wurde vom Großvater des Kindes zum Health Department gebracht. Das Labor konnte 35 p.p.m. Kupfer darin nachweisen. Hier war die Kohlensäure über Nacht durch ein undichtes Ventil in eine kupferne Wasserleitung gelangt. Die ersten Getränke, die am nächsten Morgen verkauft wurden, verursachten Erkrankungen von 8 Personen.

Fall V:

Nach einem Bericht des Health Department in Los Angeles wurden dort 2 Personen von Schwindel und Erbrechen befallen, nachdem sie eine Brauselimonade aus einem Automaten getrunken hatten. Ein defektes Ventil erlaubte es dem Kohlendioxyd, in eine Kupfer-Wasserleitung aufzusteigen. Die chemische Untersuchung der Limonade ergab 260 p.p.m. Kupfer.

Ähnliche Beobachtungen machte L e V a n (1961) :

Am 28. Januar 1960 klagten einige Matrosen an Bord eines amerikanischen Wetterschiffes über Schwindel, kurz nachdem sie Wasser getrunken hatten. Das Wasser schmeckte nach Alaun (alum) und wurde blau bei Berührung mit Seife. Die Untersuchung zeigte, daß bei einer Reparatur die ursprünglichen Stahlrohre der Wasserleitung durch Kupferrohre ersetzt worden waren. Diese wurden zugleich dazu benutzt,

Kohlendioxyd in die Wassermaschine zu leiten. Durch eine Störung in einem Ventil gelangte das Kohlendioxyd in den Wasservorrat zurück.
2 Jahre später zeigten Besatzungsmitglieder auf demselben Kutter ähnliche Symptome, nachdem sie Limonade aus einem Getränkeautomaten getrunken hatten - dies allerdings nur bei warmem Wetter. Darauf ordneten die Behörden an, die Getränkeautomaten so zu installieren, daß der Eintritt von Kohlendioxyd in den Trinkwasservorrat des Schiffes unmöglich werde. Bald nach dieser Anordnung zeigten sich leichte Kupfervergiftungen, die durch chemische Reinigung der Automaten verursacht worden waren. Durch Reaktion des sauren Reinigungsmittels mit dem Kupfer der Leitungen entstand eine große Menge Kupfersalze, die im Trinkwasser nachgewiesen werden konnten.

e) Vergiftung durch Wasser aus Gasboilern:

S e m p l e (1960) untersuchte folgenden Fall:

18 von 150 Arbeitern in einer Fabrik in Liverpool erkrankten an schwerer Gastroenteritis, nachdem sie in der Fabrikkantine Tee getrunken hatten. 10 Minuten später traten Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen und Schwindel ein. Diese Symptome ließen eine akute chemische Vergiftung vermuten; 2 der Opfer waren in so schlechtem Zustand, daß man sie für 24 bis 36 Stunden in die Klinik brachte. Die chemische Analyse ihrer Faeces ergab Kupferkonzentrationen von 50 und 80 p.p.m. (5 u. 8 mg%). Die Untersuchungsmethode wurde nicht angegeben.

Die Diagnose einer Kupfervergiftung konnte gestellt werden. Während der nächsten 4 Wochen zeigte eine regelmäßige chemische Analyse ihrer Faeces sich verringernde Kupfermengen, was die Diagnose einer akuten Kupfervergiftung bestätigte und eine chronische ausschloß. (Leider sind hier keine Einzelwerte angegeben).

Welches sind die Gründe für diese Kupfervergiftung?

Der Tee wurde in großen Aluminium-Kesseln zubereitet, das Teewasser wurde in einem Gasboiler gekocht. Die Innenseite des Boilers war aus Kupfer und wies bei der Untersuchung blau-graue Ablagerungen von Kupfersulfat auf. Eine dem Boiler entnommene Wasserprobe zeigte schon makroskopisch bläuliche Farbspuren von suspendiertem Kupfersulfat. Das Wasser war leicht sauer (pH 6,7) und hatte einen Gesamtkupfergehalt von 44 p.p.m. (4,4 mg%). Nach dem Reinigen des Boilers war die chemische Analyse negativ für Kupfer. (Keine Angabe der Werte).

Die Hersteller des Gasboilers geben in ihrer Gebrauchsanweisung an, daß die innere Oberfläche des Boilers in Gegenden mit hartem Wasser einer vierteljährlichen Reinigung bedarf. Der Boiler unseres Falles war seit 9 Jahren in Gebrauch ohne gereinigt worden zu sein.

Im Zusammenhang mit dieser Untersuchung berichtet S e m p l e von 5 Vergiftungsfällen, die sich 1956 in der Kantine einer Fabrik ereigneten. In einem verrosteten Gasboiler wurde über Nacht Wasser aufbewahrt, das am nächsten Morgen zur Bereitung von Tee verwendet werden sollte. Eine Probe des Wassers zeigte 10 p.p.m. (1,0 mg%)Kupfer.

f) Vergiftung durch Insektizide:

Häufig werden Fälle von Vergiftungen mit Insektiziden beschrieben, die in der Landwirtschaft verwendet werden und ohne weiteres in Drogerien erhältlich sind (P e t i t 1963) :

Die Vergiftung mit DDT und einer Kupferverbindung zeigte folgende Symptome:
Somnolenz, Erbrechen und Meteorismus.
Die Klinikeinweisung erfolgte 8 Tage später. Hier wurde eine Nephritis festgestellt. Der Patient wurde unter anderem mit Ca-EDTA behandelt.
Nach der Entlassung untersuchte man die Kupferausscheidung durch den Harn noch 14 Tage lang. Es zeigten sich abnehmende Kupferwerte im Harn:

Datum	Kupferausscheidung	
	mg/l	mg/24 Std.
15. 10. 62	0,45	0,72
16. 10. 62	0,6	0,92
17. 10. 62	0,6	1,08
18. 10. 62	0,5	1,0
20. 10. 62	0,15	0,28
23. 10. 62	1,115	1,82
1. 11. 62	0,50	0,50
2. 11. 62	0,50	0,45
3. 11. 62	0,70	0,70
4. 11. 62	0,60	0,55
5. 11. 62	0,20	0,20
6. 11. 62	0,15	0,17
7. 11. 62	0,15	0,18

g) Vergiftung durch Kupfersalze unbekannter Herkunft:

O l l i v i e r (1955) berichtet über eine Kupfervergiftung, die nicht genau geklärt werden konnte:

Bei einem unter unklaren intestinalen Erscheinungen (Erbrechen, Durchfall) verstorbenen 52-jährigen Landwirt wurde in den Organen insgesamt 0,1 g Kupfer nachgewiesen. Eine differenzierte quantitative Bestimmung in einzelnen Organen konnte nicht durchgeführt werden.

Bei der Autopsie fand man eine weitgehend zerstörte, teilweise bläulich verfärbte Schleimhaut des Magen-Darmtraktes, was für eine Vergiftung durch ein Kupfersalz sprach.

S h a n g h v i (1957) beschreibt 2 Kupfersulfatvergiftungen; in beiden Fällen traten Sulfhämoglobinämie und akutes Nierenversagen auf; beide Patienten starben an einer Urämie.

Fall I

Ein 18-jähriger junger Mann wurde am Morgen des 8. Februar 1954 in die Klinik eingewiesen mit starken Bauchschmerzen und heftigem Erbrechen. Diese Symptome hatten am vorhergehenden Nachmittag begonnen, nachdem er eine Tasse Tee getrunken hatte.
Das Erbrochene war von bläulicher Farbe und enthielt oft Blut. Bei der Untersuchung hatte er 60 Pulsschläge und 17 Atemzüge pro Minute und einen Blutdruck von 96/70 mm Hg. Er zeigte eine allgemeine Druckempfindlichkeit über dem Abdomen, besonders im epigastrischen Raum. Die Blutunter-

suchung ergab 3 600 000 Erythrozyten und 8 400 Leukozyten pro cmm, davon 73% Neutrophile, 35% Lymphozyten und 3% Monozyten, und einen Hämoglobinwert von 12,5 g pro 100 ccm Blut. Die Urinuntersuchung zeigte keinen pathologischen Befund. Die Diagnose einer Kupfersulfatvergiftung wurde gestellt auf Grund der chemischen Untersuchung des erbrochenen Materials und des Mageninhaltes.
Der Patient wurde oral mit Kalium Ferrocyanid, Eier-Albumin und Milch behandelt. Dazu bekam er intravenös 500 ccm einer 5%igen Dextroselösung. Am Morgen des 10. Februar schien er gesund zu sein. Am 11. Februar jedoch wurde er stark cyanotisch mit tief grau-blauer Farbe der Haut und der Schleimhäute. Er hatte leichtes Fieber, im Maximum 100 F (38,3°C). Die Untersuchung von Herz und Lunge zeigte bis auf eine leichte Tachycardie keine Besonderheiten, auch bestand keine Dyspnoe. Die spektroskopische Untersuchung des Blutes ergab jedoch das typische Band von Sulfhämoglobin und erklärte die Cyanose. Die Urintagesmenge war vermindert, die Untersuchung zeigte ein spezifisches Gewicht von 1014 und die Anwesenheit von Eiweiß, Erythrozyten, Leukozyten und Zylindern. Man vermutete eine akute Niereninsuffizienz und behandelte diese Komplikation mit konservativen Mitteln. Die Urinmenge verringerte sich bis zur Anurie. Am 12. Februar zeigte er die Symptome der Urämie. Nachmittags war er bewußtlos, es wurden 110 Pulsschläge und 26 Atemzüge pro Minute, die Temperatur von 101 F. und der Blutdruck von 86/60 mmHg gemessen. Sein Zustand verschlechterte sich schnell, er starb in der Nacht zum 13. Februar.

Die Obduktion ergab wesentliche Veränderungen nur an den Nieren: vergrößert, leicht zu entkapseln, Rinde blaß, Mark gestaut, Glomeruli intakt, in den Tubuli contorti I trübe Schwellung. Schwere Veränderungen in Gestalt einer Epithelnekrose fanden sich erst in den absteigenden Schenkeln der Henle'schen Schleifen, in den Tubuli contorti II und in den Tubuli recti; dazu im Lumen vielfach direkt blockierende Zylinder sowie eine stark interstitiell ent-

zündliche Reaktion. Leider werden keine Angaben über den Kupfergehalt der Organe gemacht.
Es handelt sich also um den ischämischen Typ der Tubulusnekrose an Stelle des zu erwartenden nephrotoxischen.
Als Erklärung wird folgender Mechanismus herangezogen:
Infolge Kupfersulfat - Intoxikation kam es möglicherweise durch Übersättigung der Erythrozyten zur Sulfhämoglobinämie, Anoxämie und zur sekundären Nierenschädigung.

Fall II

Am 17. Januar 1955 um 9 Uhr abends wurde ein 20-jähriger junger Mann in die Klinik eingewiesen mit Bauchschmerzen, Diarrhoe und Erbrechen. Er gab zu, ungefähr eine Unze Kupfersulfat mit dem Lunch zu sich genommen zu haben. Bei der Untersuchung war er in kollabiertem Zustand mit Anzeichen der Dehydration, 110 Pulsschlägen und 20 Atemzügen pro Minute, einer Temperatur von 97 F (36,1°C) und einem Blutdruck von 96/60 mmHg. Er zeigte eine allgemeine Druckempfindlichkeit über dem Abdomen. Die chemische Untersuchung des erbrochenen Materials und des Mageninhaltes bestätigten die Diagnose: Vergiftung durch Kupfersulfat.
Er bekam Kalium-Ferrocyanid oral und 1500 ccm einer 5%igen Dextroselösung intravenös. Am nächsten Morgen ging es ihm sehr viel besser. Die Untersuchung des Blutes ergab 2 500 000 Erythrozyten, 4 900 Leukozyten, davon 64% Neutrophile und 36% Lymphozyten,und einen Hämoglobinwert von 8 g pro 100 ccm Blut. Die Urinuntersuchung zeigte keine pathologischen Befunde. Am Morgen des 20. Januar schien er gesund zu sein, mit 90 Pulsschlägen pro Minute und einem Blutdruck von 115/70 mmHg. Während der letzten 24 Stunden betrug die Urinausscheidung 900 ccm. In der Nacht zum 21. Januar wurde eine zunehmende Cyanose bemerkt. Am 21. Januar wurde die Cyanose intensiv, und er bekam leichtes Fieber. Die spektroskopische Untersuchung

des Blutes zeigte eine Sulfhämoglobinämie. Die Urinmenge verminderte sich in den nächsten 12 Stunden, die Untersuchung ergab ein spezifisches Gewicht von 1013 und die Anwesenheit von Eiweiß, einer großen Anzahl von Erythrozyten, Leukozyten und Zylindern. Die Diagnose einer akuten Niereninsuffizienz wurde gestellt und der Patient mit konservativen Mitteln behandelt. Sein Zustand verschlechterte sich zusehends. Am 22. Januar hatte er Anurie und die Symptome einer Urämie. Am nächsten Tage wurde er schläfrig und geistig verstört. Am 24. Januar lag er bewußtlos, mit 100 Pulsschlägen pro Minute, einem Blutdruck von 110/80 mmHg, einer Temperatur von 101 F. und einer Urämie von 230 mg pro ccm. Er starb am Morgen des 25. Januar.

Die Obduktion zeigte ähnliche Veränderungen wie beim vorangegangenen Fall. Auch hier wurden wohl keine chemischen Analysen der Organe und des Urins durchgeführt.

5. Vergiftung durch Injektion:

a) Behandlung einer tuberkulösen Fistel:

L a t k a (1948) beschreibt eine sehr selten vorkommende Art der Kupfervergiftung:

Ein 6-jähriger Junge war seit seinem 2. Lebensjahr an Coxitis tuberculosa erkrankt. Nun sollte eine sezernierende

Fistel mit einer 10%igen Kupfersulfatlösung gespült werden, um sie zu veröden.
Nach Injektionen von 2 ccm wurde ein geringer Widerstand am Stempel der Spritze bemerkt, der aber plötzlich, ohne daß stärker gedrückt wurde, nachließ. Es wurden daraufhin noch weitere 7 ccm injiziert.
Sofort nach der Injektion traten zunehmende Schmerzen im Bereich der Fistel auf. Nach einigen Stunden Erbrechen, leichter Ikterus, beginnende Braunfärbung des Urins. Dazu Schwellung des Oberschenkels in der Umgebung der Injektionsstelle. Am dritten Tag dauerndes Erbrechen, das am Abend kaffeesatz-artig wird, und beginnende Demarkation der Haut um die Injektionsstelle. Am 5. Tag wird der Urin etwas heller, abends Nachlassen der Herzkraft. Am 6. Tag morgens Exitus letalis.
Durch quantitative Bestimmung (eine Methode wird nicht angegeben) wurde in der Leber 42,3 mg% Kupfer gefunden, im Blut nur Spuren.

b) Experimentelle Krebserzeugung an Hähnchen:

Durch experimentelle Injektion von Kupfersulfat in die Hoden von Hähnchen wurden Teratome erzeugt. Man vermutet daher, daß Kupfersulfat den krebserzeugenden Substanzen zuzurechnen ist (F l a s c h e n t r ä g e r 1951) .

6. Intrauterine Vergiftung:

a) mit CU SO_4:

T a r s i t a n o (1952) beschreibt eine tödlich verlaufene intrauterine Kupfersulfatvergiftung:

Eine 25-jährige Frau mit Schwangerschaft mens III spritzte sich zum Zwecke der Abtreibung eine Lösung von 100 g Kupfersulfat in etwa 1 Liter Wasser in das Uterus-Cavum. Im Anschluß daran traten Schmerzen im Unterbauch und starke Blutungen ein. Am Abend wurde eine Abrasio durchgeführt mit Entfernung blau-grün verfärbter Fruchtteile. Schweres Krankheitsbild mit Gastroenteritis, zunehmendem Ikterus, Leber- und Nierenschädigung, Paresen der unteren Extremitäten, Herz- und Kreislaufschwäche. Die Patientin starb nach wenigen Tagen.

Die Obduktion ergab folgenden Befund:

Hyperämie des ZNS, Dilatation der Herzhöhlen, fettige Degeneration der Herzmuskulatur, Lungenödem, hämorrhagische nekrotisierende Enteritis, degenerative Verfettung der Leber, Hämorrhagien der Nieren mit Verfettung des Kanälchenepithels, nekrotisierende Entzündungen von Uterus und Vagina.

Die chemische Analyse ergab hier den höchsten Kupfergehalt für den Uterus, im Gegensatz zu oralen Vergiftungen, wo man - je nach Überlebensdauer - in den Verdauungswegen oder in der Leber am meisten Kupfer findet.
Genaue Werte sind leider nicht angegeben.

b) mit Kupfervitriol:

Einen ähnlichen Fall berichtet L a t k a (1948) :

Eine 21-jährige Frau spritzte sich zur Fruchtabtreibung eine Lösung von 2 Eßlöffeln krystallisiertem Kupfervitriol in einem Glas Wasser in den Uterus.
Sie wurde in eine Klinik gebracht.
Am nächsten Tag traten Ikterus, galliges Erbrechen, Schwindel und allgemeine Schwäche auf. Nach 5 Tagen blaßte der Ikterus ab, es hatte sich eine ausgesprochene Anämie entwickelt. In den folgenden Tagen Somnolenz und Parese der Extremitäten. Die Kniesehnenreflexe waren erloschen. Zunahme der Anämie. Nach Bluttransfusion leichte Besserung des Blutbildes. Am 14. Tag starb die Patientin unter den Zeichen zunehmender Herzschwäche.

Sektion und chemische Analysen wurden offensichtlich nicht durchgeführt.

7. Kupfergehalt einiger Organe und Körperflüssigkeiten bei verschiedenen Vergiftungsfällen:

L a t k a gibt folgende Werte an:

	Fälle			
	1.	2.	3.	4.
Mageninhalt	50 mg%			
Darminhalt	13 mg%			
Leber	5 mg%	2,5 mg%	42,3 mg%	8,8 mg%
Nieren	2 mg%	1,0 mg%	Spuren	
Milz	3 mg%			

Bei einem Patienten mit gelber Leberatrophie, die durch eine chronische Kupfervergiftung entstanden war, wurde ein Kupfergehalt der Leber von 178,6 p.p.m. (17,86 mg%) beobachtet (M a c d o n a l d) .

O l l i v i e r wies in den Organen bei einer tödlich verlaufenen Kupfervergiftung insgesamt 0,1 g Kupfer nach.

Im Blutserum stellte C h o w d h u r y bei 20 Kupfervergiftungen als höchste Werte 250 µg% und 510 µg% fest. (0,25 und 0,51 mg%).

IV. Diskussion und Zusammenfassung

Zu Beginn der Arbeit wurden Funktionen und Vorkommen des Kupfers im gesunden menschlichen Organismus dargestellt. Dort wurden auch die durch Erkrankungen bedingten Veränderungen beschrieben. Es zeigte sich, daß die Angaben der physiologischen Kupferwerte im Blutserum zwischen 0,07 und 0,16 mg% schwanken. Die Blutkupferkonzentration ist zudem abhängig von Faktoren wie Alter, Geschlecht und Tagesrhythmus (s. S. 15-17).
Verschiedene Erkrankungen wie Infektionen und Neoplasmen sowie Schwangerschaft und Zufuhr der Hormone Östrogen und Testosteron bewirken eine Erhöhung des Serumkupferspiegels. Es wurden Werte bis zu 0,3 mg% beobachtet (s. S. 18-21).

Für den Kupfergehalt der Organe werden ebenfalls unterschiedliche Angaben gemacht, zum Beispiel für die Leber Werte zwischen 0,3 mg% und 1,3 mg% in der Frischsubstanz (s. S. 24). Auch hier ergeben sich erhöhte Kupfermengen bei bestimmten Erkrankungen: Bei Lebercirrhose wurden bis zu 18 mg%, bei der Wilson'schen Krankheit 3,2 mg% Kupfer in der Frischsubstanz der Leber nachgewiesen (s.S. 33, 35).

Für die Diagnose der Kupfervergiftung wäre es nun wichtig, diese physiologischen und die durch Krankheit erhöhten Kupfermengen mit den bei Vergiftungen auftretenden Werten zu vergleichen.

Die angeführten Vergiftungsfälle enthalten jedoch, - im Gegensatz zu sehr ausführlichen Beschreibungen der klinischen Erscheinungen, - nur selten genaue Angaben über den Kupfergehalt in Organen und Blut. Die Kupferausscheidung im Urin wurde nur von P e t i t untersucht.

Die wenigen bei Kupfervergiftungen angegebenen Werte seien in einer zusammenfassenden Tabelle den physiologischen und denen bei Erkrankungen gegenübergestellt.

Von den Organen soll hier nur die Leber berücksichtigt werden, da sie das wichtigste Organ für die Kupferspeicherung darstellt.

	Kupfergehalt bei			
	Normal-zustand	Leber-cirrhose	M. Wilson	Vergiftung
	mg%	mg%	mg%	mg%
Blut	0,07-0,21[1)]		0,028-0,055[2)]	0,25-0,51[3)]
Leber	0,3 -1,3 [4)]	18[5)]	3,2[6)]	2,5-5-8,8[7)] -42,3-17,86

1) s. S. 15
2) s. S. 22
3) s. S. 88
4) s. S. 24
5) s. S. 33
6) s. S. 35
7) s. S. 88

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß bei Vergiftungen die Blutkonzentration wesentlich höher war als der Normalwert. Die Leber eines Vergifteten enthielt 10 x soviel Kupfer wie die normale Leber. Der Kupfergehalt der Leber bei Lebercirrhose und Hepatolentikulärer Degeneration entsprach dem bei Kupfervergiftungen. Durch das Krankheitsbild, die pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde lassen sich diese Krankheiten jedoch leicht von einer Kupfervergiftung abgrenzen.

Bevor eine Kupfervergiftung durch die quantitative Bestimmung des Kupfergehaltes von Organen und Körperflüssigkeiten sicher nachgewiesen werden kann, bedarf es noch genauer Analysen bei einer größeren Anzahl von Vergiftungsfällen.

Keine Angaben konnten bisher über die Kupferausscheidung bei der Therapie mit Kupferverbindungen, sowie bei der Therapie der Kupfervergiftung gefunden werden.

V. Literaturverzeichnis

1 Adelstein S.J., Vallee B.C.:
Copper Metabolism in Man.
New England Journal of Medicine
265, 892-7, 941-6 (1961)

2 Anderson R.L, Tove S.B.:
Effect of Copper Deficiency on Synthesis of Haem.
Nature 182, 315 (1958)

3 Aposhian H.V.:
Biochemical and Pharmacological Properties of the Metalbinding Agent Penicillamine.
Federation Proceedings 20, 185-8 (1961)

4 Appelmans M., Michiels J., Francoisse J.:
La Chalcose Oculaire.
Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie
116, 402-10 (1957)

5 Arena J.M.:
Diagnosis and Treatment of Poisoning.
Clinical Symposia 12, 3-30 (1960)

6 Berger U., Einstmann E.:
Zur oligodynamischen Wirkung einiger neuer Baumetalle.
Archiv für Hygiene und Bakteriologie 143, 634-40 (1959)

7 Bersin Th.:
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.
Akademische Verlagsgesellschaft
(Frankfurt/Main 1963)

8 Bickel H.:
Zur Biochemie der Wilson'schen Krankheit.
Angewandte Chemie 67, 353 (1955)

9 Blank A.B., Sizonenko N.T., Bulgakova A.M.:
An Extraction Photometric Method for Determining Total Heavy Metals by Means of Sodium Diethyldithiocarbamate.
Zhurnal Analiticheskoi Khimii 18, 1046-50 (1963)

10 Bode H., Neumann F.:
Untersuchungen über di-substituierte Dithiocarbamate. VIII. Extraktionen mit Lösungen von Diäthylammonium-diäthyl-dithiocarbamat in organischen Lösungsmitteln.
Zeitschrift für analytische Chemie 172, 1 (1960)

11 Bode H.:
Systematische Untersuchungen über die Anwendbarkeit der Diäthyl-dithiocarbaminate in der Analyse.
IV. Die Bildung der Metall-diäthyl-dithiocarbaminate und ihre Extrahierbarkeit in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung.
Zeitschrift für analytische Chemie 144, 165-86 (1955)

12 Bolgert M., Le Sourd M., Tabernat J.:
Un Cas de Dermatite Bulleuse Mucosynéchiale Type Lortat-Jacob; Amélioration Considérable par un Traitement Cuivrique.
Bulletin de la Société Francaise de Dermatologie et de Syphilographie 4, 376-9 (1957)

13 Borbely F.:
Über die Gewerbetoxikologie als diagnostisches Problem.
Praxis 49, 69-76 (1960)

14 Bowen H.J.:
The Determination of Copper and Zinc in Biological Material by Activation Analysis.
International Journal of Applied Radiation and Isotopes 4, 214-20 (1959)

15 Brauns M.G.:
Die Kupferproteine.
Arch. Belges Med. Soc. 21, 310-8 (1963)

16 Brown S.J., Holland M.G., Allen J.H.:
Treatment of Herpes Simplex Keratitis with Copper Sulfate Iontophoresis. A Preliminary Report.
Archives of Ophthalmology 67, 453-5 (1962).

17 Brun A., Voigt G.E.:
Entzündliche cerebrale Sklerose mit Nebenniereninsuffizienz.
Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 180, 654-64 (1960)

18 Butler E.J., Newman G.E.:
An Absorptiometric Method for the Determination of Traces of Copper in Biological Materials with Dithizone.
Clinica Chimica Acta 11, 452-60 (1965)

19 Butler E.J., Newman G.E.:
The Urinary Excretion of Copper and its Concentration in the Blood of Normal Human Adults.
Journal of Clinical Pathology 9, 157-61 (1956)

20 Butt E.M., Nusbaum R.E., Gilmour T.C., Didio S.L.:
Trace Metal Patterns in Disease States. II. Copper Storage Diseases with Consideration of Juvenile Cirrhosis, Wilson's Disease and Hepatic Copper of the Newborn.
American Journal of Clinical Pathology 30, 479-97 (1958)

21 Butt E.M., Nusbaum R.E., Gilmour T.C., Didio S.L.:
Trace Metal Patterns in Disease States: Hemochromatosis, Bantu Siderosis and Iron Storage in Laennec's Cirrhosis and Alcoholism.
In Metal Binding in Medicine, edited by M.J. Seven, J.B. Lippincott-Company p. 43-49 (Philadelphia 1960)

22 Butt E.M., R.E. Nusbaum, Gilmour T.C.:
Trace Metal Levels in Human Serum and Blood.
Archives of Environment Health 8, 52-7 (1964)

23 Butterworth C.E., Gubler C.J., Cartwright G.E., Wintrobe M.M.:
Studies on Copper Metabolism. XXVI. Plasma Copper in Patients with Tropical Sprue.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 98, 594-7 (1958)

24 Campbell D.:
Kupfer-dihydrazin-sulfat, ein neues Fungizid.
Angewandte Chemie 67, 734 (1955)

25 Cantone G.:
Sul Contenuto in Rame della Placenta.
Bolletino della Societa Italiana die Biologia Sperimentale 31, 848-50 (1955)

26 Carthwright G.E., Wintrobe M.M.:
Copper Metabolism in Normal Subjects.
American Journal of Clinical Nutrition 14, 224-32 (1964)

27 Calmers R.A., Dick D.M.:
Systematic Analysis by Solvent Extraction Methods. Part. I. Qualitative Analysis.
Analytica Chimica Acta 31, 520-7 (1964)

28 Chowdhury A.K., Ghosh S., Pal D.:
Acute Copper Sulfate Poisoning.
Journal of the Indian Medical Association 36, 330-6 (1961)

29 Cremer H.D., Führ J.:
Untersuchung der Organe.
Hoppe-Seyler-Thierfelder Band V.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953
(Zit. Rauen 1956)

30 Csiky:
Über die akuten Kupfersulfatvergiftungen.
Archiv für Toxikologie 17, 20-26 (1958)

31 Demoll R.:
Früchte des Meeres.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957

32 Feigl F.:
Tüpfelanalyse. Anorganischer Teil.
Akademische Verlagsgesellschaft M.B.H.,
Frankfurt/Main 1960

33 Flaschenträger B., Lehnartz E.:
Physiologische Chemie
(Lehr- und Handbuch) Springer-Verlag,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

34 Francheteau G., Duclos P.,:
Fièvre des Fondeurs et Soudure sur Cuivre:
Intoxication ou Allergie?
Archives des Maladies Professionelles, de Médicine du
Travail et de Sécurité Sociale. 20, 155-6 (1959)

35 Friberg L., E. Thrysin:
Nord. Hyp. Tidskr. 28,5 (1947)
(Zit. Moeschlin 1952)

36 Gadamer J., Herz W., Gaebel O.:
Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte für Chemiker, Apotheker und Mediziner bearbeitet.
Vandenhoek und Ruprecht, Göttingen 1909.

37 Gastager H., Tschabitscher H.:
Über die prognostische Bedeutung subklinischer Formen der hepatolentikulären Degeneration.
Münchner Medizinische Wochenschrift 100, 1961-3 (1958)

38 Gaul L.E.:
Dermatitis from Metal Spectacles; Demonstration of Nickel and Copper Compounds from Corrosion of Earpieces.
Archives of Dermatology 78, 475-8 (1958)

39 German J.L, Bearn A.G.:
Effect of Estrogens on Copper Metabolism in Wilson's Disease.
Journal of Clinical Investigation 40, 445-53 (1961)

40 Gisinger E.:
Serumeisen, Transferrin und Serum-Kupfer bei malignen Erkrankungen.
Krebsarzt 13,105-9 (1958)

41 Gisinger E.:
Die diagnostische Bedeutung von Kupfer- und Eisenuntersuchungen.
Wiener Klinische Wochenschrift 70, 507-8 (1958)

42 Gisinger, E.:
Serumeisen und -Kupfer bei Leberkrankheiten.
Wiener Klinische Wochenschrift 74, 304-5 (1962)

43 Grashchenkov N.I., Hekht B.M.:
Copper Content of Brain Tissues in Health and in Certain Nervous Diseases.
Experimental Neurology 2, 573-80 (1960)

44 Grüttner, R., Phonphiphat D., Schäfer K.H.:
Tagesrhythmus des Serum-Kupfers beim Kinde.
Klinische Wochenschrift 35, 142-3 (1947)

45 Gubler C.J.:
Copper Metabolism in Man.
Journal of the American Medical Association 161 (6):530-5 (1956)

46 Harris G.B., Haggerty R.J.:
Toxic Hazards; Bronze Powder Inhalation.
New England Journal of Medicine 256, 40-1 (1957)

47 Hejduk J.:
Untersuchungen über das Verhalten von Eisen und Kupfer im Blutserum der Frauen in der Schwangerschaft, unter der Geburt, im Wochenbett, sowie bei Neugeborenen.
Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 160, 187-99 (1963)

48 Herrmann R., Kafka J., Knoth W.:
Untersuchungen über den Serumkupfergehalt bei verschiedenen Dermatosen.
Dermatologische Wochenschrift 142, 1265-8 (1960)

49 Hill L, Walshe J.M.:
The Action of Chelating Agents in Wilson's Disease.
Lancet 1959, 444-5

50 Hinsberg R., Bruns F., Cremer H.D., Geinitz W., Schmid B.:
Untersuchung der Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen.
Hoppe-Seyler-Thierfelder Band V.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953 (Zit. Rauen 1956)

51 Högler F.:
Über die Kupfersulfatbehandlung von Hand- und Fußmykosen.
Münchner medizinische Wochenschrift 99, 1860-1 (1957)

52 Hopper S. H., Adams H.S.:
Copper Poisoning from Vending Machines.
Public Health Reports 73, 910-4 (1958)

53 Hughes G., Kelly V.J., Stewart R.A.:
The Copper Content of Infant Food.
Pediatrics 25, 477-84 (1960)

54 Iijima Noboro, Kiyoshi Matsura, Kichishiro Fujita, Tatsuo Aiba, Hiroshi Ukishima:
Copper Metabolism in Liver in Gastric Cancer.
Gan, Japanese Journal of Cancer Research 50, 77-87 (1959)

55 Jekat F.:
On Information on the Composition of our Food.
Nutritio et Dieta 5, 213-23 (1963)

56 Johnson N.C., Kheim T., Kountz W.B.: Influence of Sex Hormones on Total Serum Copper.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 102, 98-9 (1959)

57 Jorge F.B. de:
Studies on Copper Metabolism. III. Copper Contents of Saliva of Normal Subjects and of Salivary Glands and

Pancreas of Autopsy Materials.
Clinica Chimica Acta 9, 148-50 (1964)

58 Jun-Bi Tu, Quentin R., Blackwell R., Watten R.H.:
Copper Balance Studies during the Treatment of Patients with Wilson's Disease.
Metabolism 14, 653-67 (1965)

59 Kautzsch E.:
Eisen- und Kupferstoffwechsel.
Medizinische Welt 40, 1851-8 (1959)

60 Kühn E.:
Beitrag zum Kupfer- und Zinkgehalt alkoholfreier Getränke.
Lebensmittelchemie und gerichtliche Chemie 18, 71 (1964)

61 Lahey M.E.:
Iron and Copper in Infant Nutrition.
American Journal of Clinical Nutrition 5, 516-26 (1957)

62 Lang K., Ranke O.F.:
Stoffwechsel und Ernährung.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950
(Zit. Rauen 1956)

63 Lange J.:
Kupferstoffwechsel und Morbus Wilson.
Medizinische Klinik 59, 847 (1964)

64 Latka H.:
Beiträge zur Kenntnis der Kupfersulfatvergiftung.
Deutsche Zeitschrift für die gesamte gerichtliche Medizin 39, 544-60 (1948-49)

65 Leterrier F.:
Introductory Lectures to the Study of Stress.
Importance Biologique des Oligoéléments. Les Composés du Cuivre dans la Nature.
Agressologie 4, i-vi (1963)

66 Le Van J.H., Perry E.L.:
Copper Poisoning on Shipboard.
Public Health Reports 76, 334 (1961)

67 Lockner D., Ericson U., v. Hevesy G.:
Copper Turnover in Blood Plasma.
Acta Hematologica 33, 1-19 (1965)

68 Lohmann K., Kossel A.:
Physiologische Chemie in D'Ans Lax.
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949
(Zit. Rauen 1956)

69 Macdonald G.M.:
The Copper Content of Some New Zealand Autopsy Livers with Reference to the Copper Content of the Associated Water Supplies.
New Zealand Medical Journal 62, 620-2 (1963)

70 Markowitz H., Cartwright G.E., Wintrobe M.M.:
Studies on Copper Metabolism. XXVII. The Isolation and Properties of an Erythrocyte Cuprein.
Journal of Biological Chemistry 243, 40-5 (1959)

71 Massey H.F.:
Die flammenphotometrische Bestimmung von Kupfer in Pflanzenteilen.
Angewandte Chemie 69, 309 (1957)

72 Mikac-Dević D.:
A Sensitive Method for Determination of Serum-Copper.
Clinica Chimica Acta 7, 788-93 (1962)

73 Mischel W.:
Über das Verhalten des Serumkupfers bei der Frau in der normalen und gestörten Schwangerschaft, im Wochenbett, in der Nabelschnur sowie bei verschiedenen gynäkologischen Erkrankungen.
Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 155, 197-215 (1960)

74 Mischel W.:
Die anorganischen Bestandteile der Placenta.
VII. Der Kupfergehalt der reifen und unreifen, normalen und pathologisch veränderten menschlichen Placenta.
Archiv für Gynäkologie 191, 1-7 (1958)

75 Moeschlin S.:
Klinik und Therapie der Vergiftungen.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1952

76 Monacelli R., Tanaka H., Yoe J.H.:
Spectrochemical Determination of Magnesium, Chromium, Nickel, Copper and Zinc in Human Plasma.
Clinica Chimica Acta 1, 577-82 (1956)

77 Montanes de Olmo E.:
Nota sobre envenenamiento suicida e intento criminel por el solfato del cobre.
Bol. Inform. Asoc. Nac. Med. forens. 10, 26-9 (1960)

78 Newman E.J.:
Metal Determination with Organic Reagents.
Chemistry and Industry 3, 583-94 (1965)

79 Ollivier H., Casela R., Quicke J., Helvadjan G.:
Considération a propos d'un Cas de Présomption d'Intoxication Mortelle par Sel de Cuivre.
Com. Soc. de Médicine Légale de France 35, 89-92 (1955)

80 Pestel M., Bailly M., Bontoroff N.:
Étude Physio-Pathologique de la Cuprémie chez l'Homme; Intéret Clinique de ses Variations.
Presse Médicale 66, 876-8 (1958)

81 Petit A.G., Champeix J., Dorier M., Petit G.J.:
Suicides par Ingestions d'Insecticides Employés en Agriculture, Réglementation.
Annales de Médicine Légale 43, 277-81 (1963)

82 Piery J.:
Method and Surveillance of Treatment by Penicillamine during Hepatolenticular Degeneration and in Poisonings.
Marseille Medical 100, 51-7 (1963)

83 Ponsold A.:
Lehrbuch der gerichtlichen Medizin.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957

84 Porter H., Ainsworth S.:
The Isolation of the Copper Containing Cerebrocuprein I from Normal Brain.
Journal of Neurochemistry 5, 91-8 (1959)

85 Rangam C.M., Bhagwat A.G.:
Serum Iron and Copper Levels in Jaundice.
Indian Journal of Medical Sciences 16, 499-503 (1962)

86 Rauen H.M.:
Biochemisches Taschenbuch
Springer Verlag
Berlin Göttingen Heidelberg 1956

87 Rechenberger J.:
Über die Harnkupferausscheidung bei der Nephrose.
Deutsche Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 17, 199-205 (1957)

88 Rice E.W., Olson R.E., Sweeney P.D.:
A Study of Serum Copper and Certain "Acute-Phase Reactants" in Alcoholics.
Quarterly Journal of Studies on Alcohol 22, 544-9 (1961)

89 Rogers L.L., Gawienowski A.M.:
Metabolic Characteristics of Alcoholics. II. Serum Copper Concentration in Alcoholics.
Quarterly Journal of Studies on Alcohol 20, 33-7 (1959)

90 Scheinberg I.H.:
Copper Metabolism.
Federation Proceedings 20, 179-85 (1961)

91 Schleyer F.L.:
Eine ungewöhnliche, medizinale Kupfersulfatvergiftung.
Deutsche Zeitschrift für die ges. gerichtl. Medizin 39, 541-3 (1948/49)

92 Schmid R., Winkler J.:
Über die cutane Kupferabsorption aus einer Kupfer enthaltenden Salbe.
Klinische Wochenschrift 17, 559-61 (1938)

93 Schmidt R., Rautschke R.:
Der Zink- und Kupfergehalt verschiedener Organe der weißen Ratte; ein Beitrag zur Dithizon-Zink-Reaktion in der Histochemie.
Acta Histochemica, Zeitschrift für histologische Chemie 19, 1-13 (1964)

94 Semple A.B., Parry W.H., Philips D.E.:
Acute Copper Poisoning. An Outbreak traced to contaminated Water from a corroded Geyser.
Lancet 2, 700-1 (1960)

95 Shanghvi L.M., Sharma R., Misra S.N., Samuel K.C.:
Sulfhemoglobinemia and Acute Renal Failure after Copper Sulfate Poisoning. Report of two Fatal Cases.
Arch. Path. 63, 172-5 (1957)

96 Shields G.S., Markowitz H., Klassen W.H., Cartwright G.E., Wintrobe M.M.:
Studies on Copper Metabolism. XXXI. Erythrocyte Copper.
Journal of Clinical Investigation 40, 2007 (1961)

97 Stegmann H., Foehlisch F., Clotten R.:
Serum Kupfer während und nach Strahlenbehandlung von Genitalcarcinomen.
Strahlentherapie 120, 576-81 (1963)

98 Sternlieb J.:
Absorption of Copper in Malabsorption Syndroms.
Journal of Clinical Investigation 43, 1049-55 (1964)

99 Takamiya K.:
Anti-Tumour Activities of Copper Chelates.
Nature 185, 190-1 (1960)

100 Tarsitano F.:
Avvelamento Mortale da Solfato di Rame per Via Genitale.
Fol.Med. 35, 344-58 (1952)

101 Timm F.:
Der histochemische Nachweis der normalen Schwermetalle der Leber.
Histochemie 2, 150-62 (1960)

102 Timm F.:
Der histochemische Nachweis von Kupfer im Gehirn.
Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie 2, 332-41 (1961)

103 Tipton I.H.:
The Distribution of Trace Metals in Human Body.
In Metal Binding in Medicine, ed. by M.J. Seven, J.B. Lippincott-Company, p. 27-42 (Philadelphia 1960)

104 Tschirch:
Das Kupfer
Stuttgart 1893

105 Underwood E.J.:
Trace Elements in Human and Animal Nutrition
New York 1962

106 Voisin A.:
Boden und Stoffwechsel.
Münchener Medizinische Wochenschrift 104, 12-20 (1962)

107 Wallgren G.R., Gorbator O.:
Nord. Med. 746-67 (1949) (Zit. Möschlin 1952)

108 Walshe J.M.:
Copper Metabolism and Liver.
Postgraduate Medical Journal 39, 188-92 (1963)

109 Warren P.J., Earl C.J., Thompson R.H.:
The Distribution of Copper in Human Brain.
Brain; a Journal of Neurology 83, 709-17 (1960)

110 Weiner C.:
Hepatozerebrale Degeneration in Kindesalter.
(M. Wilson)
Medizinische Klinik 59, 847 (1964)

111 Wickbold R.:
Visuelle Titrationen unter Verwendung von Diäthyl-dithiocarbamat. I. Allgemeines über das Reagens.
Zeitschrift für analytische Chemie 151, 259-62 (1956)

112 Wöhler F., Arden S.:
On the Copper Content in Human Organs in different Diseases.
Klinische Wochenschrift 41, 509-17 (1963)

113 Zak B., Ressler N.:
Serum Copper and Iron on a Single Sample.
Clinical Chemistry 4, 43-8 (1958)

114 Zak B., Landers J.W., Williams L.A.:
Determination of Copper and Iron.
American Journal of Medical Technology 26, 51-62 (1960)

Zum Schluß der Arbeit möchte ich Frau Privatdozentin Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft und den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und die Förderung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 11. 6. 1939 wurde ich als Tochter von Dr. Ing. Hermann Philippi und Frau Else Philippi geb. Münstermann in Berlin geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Bensheim an der Bergstraße und in Hofheim am Taunus. 1951 zog ich mit meinen Eltern nach Erlangen. Ich besuchte hier zunächst die Marie-Therese-schule und von 1952 bis zum Abitur 1959 die Ohm-Oberrealschule. Im Wintersemester 1959/60 begann ich das Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Im Sommer 1960 bestand ich das Vorphysikum, im Frühjahr 1962 das Physikum an der Erlanger Universität. Von November 1962 bis April 1964 studierte ich an der Freien Universität Berlin. Im Juli 1965 bestand ich das medizinische Staatsexamen an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Seit 5. April 1964 bin ich mit Peter Eigen verheiratet. Meine Tochter Johanna wurde am 31. Juli 1965 geboren.

Offsetdruck + Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Brüxerstraße 9, (Nähe Röthelheimbad,) Tel. 15336

Offsetdruck + Fotodruck
- J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 -